

Recomendações de Orientação Clínica da EASL: Transplantação do fígado*

Associação Europeia para o Estudo do Fígado*

Introdução

O primeiro transplante ortotópico de fígado humano na Europa foi realizada por Sir Roy Calne, em Cambridge, em 1968 [1], apenas um ano após a primeira transplantação hepática (TH) bem-sucedida relatada por Thomas Starzl nos Estados Unidos [2]. Desde então, a TH tem evoluído rapidamente, tornando-se no tratamento padrão para insuficiência hepática aguda e crônica de todas as etiologias, com mais de 80.000 procedimentos realizados até à data. As taxas de sobrevida melhoraram significativamente nos últimos 25 anos, atingindo índices de 96% e 71% em 1 e 10 anos após a TH, respetivamente [3].

Este enorme sucesso é principalmente atribuível a vários avanços, como a introdução *de novos* agentes imunossuppressores e soluções de preservação, as melhorias nas técnicas cirúrgicas e o diagnóstico precoce e o tratamento de complicações após a TH [4]. Como consequência destes resultados, as indicações para TH registaram um aumento, resultando numa crescente procura por enxertos transplantáveis e numa falta drástica de órgãos. Por conseguinte, um dos principais desafios atuais com que a comunidade da transplantação se debate é aumentar o grupo de doadores, de forma a minimizar a taxa de mortalidade dos doentes em lista de espera [5]. Por outro lado, os doentes que foram submetidos a uma transplantação do fígado registam períodos de sobrevida mais prolongados após a cirurgia e os resultados a longo prazo estão a tornar-se na maior causa de preocupação para os médicos, os quais têm de lidar com os efeitos secundários diretos e indiretos da terapêutica imunossupressora.

Esta Recomendação de Orientação Clínica (CPG) foi desenvolvida para ajudar os médicos e outros profissionais de saúde durante o processo de avaliação de candidatos a TH e para os ajudar na gestão correta dos doentes após a TH.

As evidências e as recomendações nestas recomendações de orientação foram classificadas de acordo com o sistema de Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise das Recomendações (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation – GRADE) [6]. A força das recomendações reflete a qualidade das evidências subjacentes. Os princípios do sistema GRADE estão descritos. O sistema GRADE disponibiliza dois tipos de recomendação: sólida (1) ou fraca (2) (Tabela 1). As CPG têm, assim, em consideração a qualidade das evidências: quanto mais elevada a qualidade da evidência, mais provável a atribuição de uma recomendação sólida; quanto maior a dispersão de valores e preferências, ou quanto maior a incerteza, maior será a probabilidade de atribuição de uma recomendação mais fraca.

O candidato à transplantação do fígado

Indicações para transplantação do fígado

A TH deve ser tida em consideração em todos os doentes com doença hepática em fase terminal, nos quais a TH possa prolongar a esperança de vida para além da previsão da história natural da doença hepática subjacente ou nos quais exista a probabilidade elevada de a TH melhorar a qualidade de vida (QdV). Os doentes devem ser selecionados caso a sua sobrevida prevista, sem a realização da transplantação, seja igual ou inferior a um ano, ou se o doente tiver uma QdV inaceitável devido à doença hepática. É realizada uma avaliação médica pormenorizada para assegurar a exequibilidade da TH.

A TH está indicada em doentes com doença hepática em fase terminal, em doentes com desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) e em doentes com insuficiência hepática aguda. A indicação mais comum para TH na doença hepática em fase terminal em adultos é a cirrose. Os doentes devem ser encaminhados para centros de transplantação no caso de ocorrência de complicações graves da cirrose, como hemorragia por varizes, ascites, síndrome hepatorenal e encefalopatia.

Por outro lado, a insuficiência hepática aguda representa uma indicação urgente para TH [7]. Os vírus (especialmente os vírus de hepatite A e B), os medicamentos (acetaminofeno) e os agentes tóxicos são as causas mais comuns de insuficiência hepática aguda, com variação de proporções consoante o país. A hepatite seronegativa, também, constitui uma causa importante de TH na insuficiência hepática aguda, sendo a indicação mais comum para TH em casos de insuficiência hepática aguda no Reino Unido [8]. O prognóstico está essencialmente determinada pelo estado neurológico, porém pode ser igualmente afetado rapidamente por lesão de outros órgãos. A TH revolucionou o prognóstico da insuficiência hepática aguda, fazendo com que a taxa de sobrevida aumentasse de 10 a 20% (todas as causas combinadas) para 75 a 80% a 1 ano e para 70% a 5 anos. As indicações para TH na Europa encontram-se resumidas na Fig. 1.

Nos últimos anos, observou-se um aumento de indicações, porém, por outro lado, a comunidade da transplantação está, presentemente, a deparar-se com a falta de órgãos. Na verdade, a disponibilidade limitada de órgãos e a crescente procura pela transplantação de órgãos aumentaram os tempos de espera por transplantes e, por conseguinte, aumentaram a morbilidade e mortalidade de potenciais receptores nestas listas de espera. Isto provocou uma maior pressão sobre os programas de atribuição de órgãos. Dado o sucesso do resultado obrigar a uma seleção ideal do doente e do momento certo, a questão de quais os doentes a incluir na lista para TH e a situação para realizar um transplante em doentes cirróticos causaram, não só, um grande interesse, como também, uma controvérsia considerável.

Recebida a 8 de outubro de 2015; aceite a 8 de outubro de 2015

*Colaboradores. Coordenador: Patrizia Burra; Membros do painel: Andrew Burroughs, Ivo Graziadei, Jacques Pirenne, Juan Carlos Valdecasas, Paolo Muiesan, Didier Samuel, Xavier Forns. Andrew Burroughs faleceu durante a elaboração deste capítulo. Gostaríamos de agradecer a contribuição de Giacomo Germani e Emmanuel Tsochatzis para a elaboração do mesmo.

*Correspondência: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Genebra, Suíça.

Endereço de correio eletrónico: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tabela 1. Sistema GRADE utilizado nas Recomendações de Orientação Clínica da EASL [6].

Evidência Grade	
I	Ensaios controlados, aleatórios
II-1	Ensaios controlados sem aleatorização
II-2	Estudos analíticos de caso-controle ou de coorte
II-3	Séries de vários tempos, experiências não controladas
III	Opiniões de peritos, epidemiologia descritiva

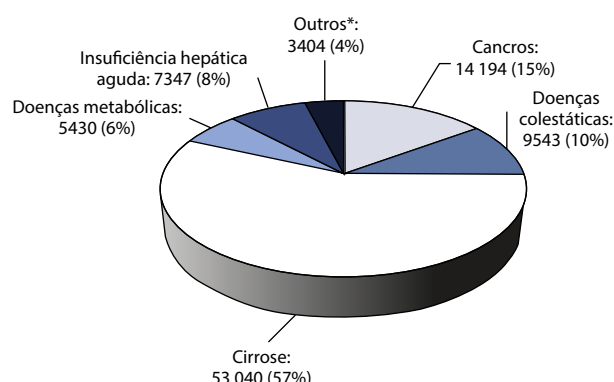


Fig. 1. Principais doenças que originam a transplantação do fígado na Europa (01/1988–12/2011) [40]. *Outras: Budd-Chiari: 792, Tumores benignos no fígado ou doenças policísticas: 1 228, Doenças parasitárias: 80, Outras doenças hepáticas: 1 304.

Pontuação e fatores de prognóstico para doença hepática em fase terminal

O momento da TH é crucial, visto os doentes com doenças hepáticas em fase terminal terem de ser submetidos à cirurgia antes da ocorrência de complicações sistêmicas que constituam perigo de vida. Estes não devem ser submetidos a um transplante demasiado cedo, dado o benefício do transplante poder ser contrariado pelo risco da cirurgia e de imunossupressão durante toda a vida.

A prioridade na lista de espera, no passado, teve por base o tempo de espera e a gravidade da doença hepática. A classificação Child-Pugh-Turcotte e, desde 2002, a pontuação do modelo de doença hepática em fase terminal (model of end-stage liver disease – MELD) (com base em medições objetivas como creatinina, bilirrubina e razão normalizada internacional (INR) derivada do tempo de protrombina) são utilizadas para a priorização dos doentes [9]. O MELD foi concebido para determinar o prognóstico a curto prazo de doentes submetidos a TIPS após hemorragia gastrointestinal [10] sendo, posteriormente, proposto para a previsão da mortalidade a 3 meses de doentes com uma doença hepática em fase terminal.

Nos doentes com MELD ≤ 14 , a taxa de sobrevivência a 1 ano foi mais baixa com transplantação do que sem esta [11]. Por conseguinte, recomenda-se uma pontuação MELD de ≥ 15 para listar doentes com doenças hepáticas em fase terminal. Contudo, não disponibiliza uma previsão de mortalidade após a TH, exceto para doentes com pontuações MELD muito elevadas, superiores a 35 [12].

Em doentes numa fase da doença bastante avançada, com pontuação MELD superior a 30, o risco de mortalidade e de morbidade após a transplantação deve ser considerado.

O MELD não reflete o impacto de complicações, como ascite refratária e encefalopatia recorrente, no risco da mortalidade sem transplantação.

Na verdade, existem várias exceções ao MELD, incluindo complicações pulmonares da cirrose, encefalopatia hepática, amiloidose,

hiperoxalúria primária, etc. (Tabela 2). Nestes casos, é possível atribuir pontos adicionais aos doentes, de modo a conceder-lhes prioridade em termos de transplantação [13].

Foram propostos índices compostos de resultados de sódio sérico (MELD-Na), sódio sérico e idade (MELD integrado) para melhorar o valor preditivo de MELD [14]. O MELD Delta (MELD D), o qual representa a alteração de MELD ao longo do tempo, também pode ser um melhor preditor da mortalidade [15,16].

Outra exceção ao MELD é o CHC. É possível adicionar pontos dependentes de tempo na lista de espera ao MELD (de resultados laboratoriais) para permitir prioridade aos doentes com CHC. Com efeito, podem ser acrescentados pontos adicionais consoante o tipo de tumor (tamanho, número de nódulos, nível de alfa-fetoproteína [AFP], tempo de espera, resposta a procedimentos de down-staging).

A pontuação MELD orienta a atribuição de enxertos em diversos países na Europa. Contudo, a decisão final quanto à atribuição tem frequentemente por base vários parâmetros além do MELD, incluindo a compatibilidade com o dador e, também, prioridades locais/regionais.

Recomendações:

- A avaliação para TH deve ser tida em consideração aquando da ocorrência de uma complicação grave de cirrose (**Grade II-2**)
- A pontuação MELD é boa para prever o risco de mortalidade pré-transplante a curto prazo (**Grade II-1**)
- O MELD baseia-se em testes de laboratório objetivos e pode ser utilizado na atribuição de órgãos (**Grade II-1**)
- Dado o MELD ter várias limitações, os doentes com doenças hepáticas que necessitem de TH, cuja gravidade não seja descrita pelo MELD, devem ser reconhecidos. Os especialistas devem conceder uma prioridade diferente a estes doentes (**Grade II-3/III**)
- O CHC é uma exceção específica ao MELD que necessita de pontos adicionais para obter acesso ao transplante. Estes pontos têm de ser normalizados em cada país e têm de ter em consideração o tamanho, o número de nódulos, os níveis de AFP e a recidiva após tratamento de down-staging (**Grade II-1**)

Manejo de doentes com cirrose hepática (sem CHC)

O Manejo de um doente na lista de espera tem por objetivo a eliminação das contraindicações da cirurgia, bem como das contraindicações da realização a longo prazo do tratamento imunossupressor. Esta avaliação não é uniforme e deve ser debatida em cada centro de transplantação. As contraindicações da TH são dinâmicas e variam ao longo do tempo e, possivelmente, entre centros de transplantação, consoante os conhecimentos especializados locais.

Por conseguinte, a avaliação e seleção de um bom recetor de TH requer a colaboração de vários especialistas, os quais abrangem todas as comorbilidades. A decisão final deve ser tomada, em cada centro especializado, no seio de um grupo multidisciplinar que inclua membros como o hepatologista e o cirurgião que realizam o transplante, anestesista, intensivista, cardiologista, etc., que tenha em consideração o benefício e o risco de cada recetor.

Tabela 2. Exceções à pontuação MELD.

Manifestações de cirrose
Ascite refratária
Hemorragia gastrointestinal recorrente
Encefalopatia recorrente ou encefalopatia crônica
Síndrome hepatopulmonar
Hipertensão portopulmonar
Prurido intratável resistente a tratamento médico
Diversas doenças hepáticas
Síndrome de Budd-Chiari
Polineuropatia amiloidótica familiar
Fibrose cística
Telangiectasia hemorrágica hereditária
Doença hepática poliquística
Oxalúria primária
Colangite recorrente
Doença metabólica involgar
Neoplasia
Colangiocarcinoma
Carcinoma hepatocelular
Tumores no fígado involgares
Outras

Doença hepática relacionada com o vírus da hepatite B (VHB)

A indicação por cirrose descompensada a VHB está a diminuir, provavelmente devido ao resultado da vacinação do VHB e ao desenvolvimento dos agentes antivirais orais. A indicação para transplantação é semelhante a outras causas de cirrose. Em acréscimo, é fundamental saber o estado exato do VHB do doente e, em particular, da existência de replicação do VHB. Independentemente do nível do ADN do VHB, se detetável, deve iniciar-se o tratamento com entecavir ou tenofovir assim que possível [17]. A necessidade de um tratamento antiviral com análogos de nucleótidos (NUC) tem dois objetivos: 1) melhorar a função hepática e 2) diminuir o risco de recidiva do VHB após a transplantação, visto o nível da replicação viral aquando da TH estar relacionado com o risco da recidiva do VHB. O ADN do VHB positivo aquando da TH parece influenciar a taxa de mortalidade devido à recidiva do VHB em doentes com VHB/CHC [18].

Dado o interferão (IFN) ser contraindicado para doentes com cirrose descompensada, a única opção para estes doentes é o tratamento com NUC. A lamivudina, em primeiro lugar, e o adefovir [19] foram amplamente utilizados no tratamento de hepatite B em doentes a aguardar a TH. Contudo, o tenofovir e o entecavir constituem, atualmente, a primeira linha de medicamentos para doentes com hepatite B crónica, os quais apresentam uma maior potência e barreiras mais elevadas de resistência [17]. No caso de resistência anterior à lamivudina, o tenofovir é o medicamento de eleição; no caso de resistência a adefovir, a mudança para entecavir é mais aconselhada (ou tenofovir). A eficácia e segurança destes medicamentos em doentes com doença hepática avançada foi avaliada em diferentes séries, apresentando uma boa eficácia na redução de níveis de ADN do VHB e um bom perfil de segurança [20–22]. A acidose láctica foi registada em alguns doentes com uma pontuação MELD >20, especialmente quando tratados com entecavir [23]. É necessária a vigilância clínica e laboratorial de doentes com estas características. É importante mencionar que a dose de todos os NUC tem de ser ajustada nos doentes com baixa clearance de creatinina (<50 ml/min). Importa mencionar que aproximadamente um terço dos doentes que inicia o tratamento regista melhorias na função hepática, o que, em alguns casos, pode resultar em que um tal doente possa sair da lista [19,24].

Os casos de reativação grave do VHB devem ser tidos especificamente em consideração: o tratamento com NUC constitui uma emergência. Em 25% dos casos, apesar de um tratamento antiviral eficaz, ocorre uma deterioração da função hepática e o doente poderá morrer durante os primeiros 6 meses do tratamento. Não existe nenhum fator de prognóstico específico identificado para prever quais os doentes que poderão recuperar sem TH e quais os que poderão morrer sem TH.

Os doentes com hepatites fulminantes ou graves poderão beneficiar de tratamento com NUC. Os dados disponíveis baseiam-se num estudo que utiliza, principalmente, lamivudina [25], mas, na hepatite crónica, deve utilizar-se entecavir ou tenofovir.

Em doentes coinfectados com VHB/vírus da hepatite D (VHD), é possível suprimir a replicação do VHB, mas a replicação do VHD não pode ser tratada na fase de descompensação. No caso de deterioração da doença hepática apesar de um tratamento anti-VHB eficaz, o VHD pode ser a causa da deterioração e deve proceder-se à avaliação do teor de ARN do VHD no soro. A presença da replicação do VHD não é uma contraindicação para a transplantação, dado que a profilaxia do VHB após a transplantação previne que o enxerto volte a ser sintomaticamente infectado por VHD [26].

Recomendações:

- Os NUC com uma barreira genética elevada (entecavir e tenofovir) são a primeira escolha de tratamento para cirrose descompensada do VHB, visto poderem alcançar ADN do VHB indetetável e melhorar a função hepática, evitando, talvez, a TH (**Grade II-2**)
- A reativação do VHB grave requer o tratamento imediato com NUC (**Grade I**)
- A Visto não existirem fatores previsíveis para a evolução da insuficiência hepática, os doentes devem ser rapidamente avaliados para TH apesar do tratamento antiviral (**Grade III**)
- A Replicação viral, VHC, monoprofilaxia com imunoglobulina de hepatite B (vs. profilaxia combinada) são fatores de risco para a recidiva do VHB após a transplantação (**Grade II-2/3**)
- A Os doentes com hepatites fulminantes ou graves poderão beneficiar de tratamento com NUC. Deve utilizar-se entecavir ou tenofovir nestes doentes (**Grade II-3**)
- A Em doentes com deterioração da função hepática, apesar do tratamento eficaz anti-VHB, deve excluir-se a hipótese de infeção de VHD ativo. A replicação do VHD não constitui uma contraindicação para TH (**Grade II-1/2**)

Doença hepática relacionada com o vírus da hepatite C (VHC)

A cirrose a VHC descompensada está frequentemente associada a uma replicação persistente do VHC e a um nível elevado de alanina aminotransferase. Até recentemente, não existia quase nenhuma possibilidade de tratamento com antivirais dos doentes com doença hepática descompensada. Esta estratégia mostrou-se ficar abaixo do ideal aquando da utilização de tratamentos à base de IFN, especialmente em relação a segurança e tolerabilidade [27,28]. O desenvolvimento de tratamentos antivirais sem IFN modificou esta abordagem [29]. Importa salientar que dados recentes indicaram que a clearance do ARN do VHC de soro e a resposta virológica sustentada (RVS) estão associadas a uma melhoria na função hepática de alguns doentes com cirrose hepática descompensada [30] (e alguns doentes podem ser retirados da lista). Não se sabe quais as variáveis associadas à melhoria da função hepática após a eliminação viral e se existe um limite («doença hepática demasiado avançada») após o qual a melhoria deixa de ser possível. Esta será uma questão importante a abordar nos pró-

ximos anos, também em doentes com carcinoma hepatocelular, nos quais a prioridade para a realização da TH não reside apenas na doença hepática mas, também, no risco de progressão do tumor, sendo que, nestes casos, o tratamento antivirico melhoraria a função hepática mas não alterando a prioridade com base no estadiamento do tumor.

A existência de replicação do VHC aquando da transplantação não constitui uma contraindicação para o procedimento, mas será necessário tratamento antivirico após a transplantação.

O objetivo principal do tratamento antivirico quando na lista de espera é evitar a infeção do novo fígado com VHC, a qual é universal em doentes com ARN do VHC detetável aquando da transplantação. Um possível segundo objetivo seria a melhoria da função hepática nos doentes em depuração do VHC (o que, em alguns casos, poderá evitar a necessidade de TH).

Tratamentos com base em IFN. Os tratamentos atuais com base em IFN não são ideais para doentes com cirrose avançada e apenas devem ser considerados em condições nas quais não estejam disponíveis tratamentos sem IFN e para doentes com cirrose compensada (e CHC). A administração de interferão peguillado (PegIFN) e de ribavirina (RBV) na lista de espera pode evitar a infeção de enxertos em doentes que atingem a eliminação viral (ARN do VHC indetetável) aquando da TH. As taxas de RVS são baixas em doentes infetados com o genótipo 1 (~20%) e aceitáveis (~50%) em doentes infetados com os genótipos 2 e 3 [31,32]. Além do genótipo, as variáveis associadas a taxas de resposta superiores são o genótipo IL28B CC e a duração do tratamento (>16 semanas). Os tratamentos com base em IFN são contraindicados para doentes com doença hepática avançada (Child-Pugh B e C, MELD >18) visto estarem associadas a uma incidência elevada de eventos adversos graves (especialmente infeções bacterianas) [31,32].

A combinação de PegIFN, RBV e dos inibidores da protease de primeira geração boceprevir e telaprevir melhorou a eficácia de tratamentos com base em IFN nos doentes com genótipo 1. Infelizmente, as taxas de resposta são baixas em doentes cirróticos, especialmente naqueles que já registaram uma resposta nula (uma situação comum entre doentes que aguardam TH) [33]. Importa mencionar que este tratamento foi associado a uma incidência relativamente elevada de eventos adversos graves (SAE) em doentes cirróticos «reais» (45,2% e 32,7% para telaprevir e boceprevir, respetivamente) [34]. As variáveis independentemente associadas à ocorrência de SAE (infeções, descompensação clínica) foram uma contagem reduzida de plaquetas (<100.000/ml, como marcador de hipertensão portal) e níveis baixos de albumina (<35 g/l como marcador de função hepática descompensada). Por conseguinte, estes medicamentos não devem continuar a ser utilizados em doentes que aguardem TH.

Os medicamentos alternativos que podem ser usados em conjunto com PegIFN e RBV são o inibidor da protease simeprevir (genótipos 1 e 4), o inibidor da polimerase NS5B sofosbuvir ou o inibidor NS5A daclatasvir. Os dados relativos ao uso destes medicamentos estão disponíveis em doentes com cirrose compensada (principalmente doentes não tratados); as taxas de RVS mais elevadas foram obtidas com a combinação de PegIFN, RBV e sofosbuvir [35].

Tratamentos não baseados em IFN. Em novembro de 2013, foram comunicados os primeiros dados sobre a segurança e eficácia de um tratamento completamente oral sem IFN (sofosbuvir e RBV) em doentes com cirrose compensada e CHC a aguardar TH. Neste estudo aberto de fase II, 61 doentes infetados com os genótipos 1 ou 4 receberam até 48 semanas de tratamento enquanto na

lista de espera (duração mediana de 17 semanas) [36]; 46 destes foram alvo de transplante. A eficácia por protocolo foi avaliada em 43 doentes com um nível de ARN do VHC <25 UI/ml aquando da transplantação. Entre eles, 30 (70%) tiveram uma RVS12 após a transplantação, o que significa não ter havido recidiva da infeção. A duração de ARN do VHC indetetável pré-transplante foi o melhor preditor de resposta (ARN do VHC indetetável durante mais de 30 dias consecutivos). Este ensaio de validação do conceito demonstrou que um tratamento sem IFN administrado durante algumas semanas antes da transplantação evitou a infeção do enxerto com VHC na maioria de doentes tratados. Este tratamento registou bons níveis de segurança e tolerância: os eventos adversos indicados com maior frequência foram ligeiros e o tratamento apenas foi descontinuado num doente devido a uma anemia atribuída à RBV.

Os dados com a utilização de outras combinações sem IFN estão disponíveis através de ensaios clínicos e grupos reais para doentes com cirrose compensada e descompensada (sem estarem especificamente à espera de TH). A combinação de sofosbuvir e ledipasvir com RBV durante 12 ou 24 semanas foi avaliada em doentes com o genótipo 1 e 4 com cirrose compensada (Child-Pugh A) ou descompensada (Child-Pugh B e C, até 12 pontos) [30]. Em doentes com Child-Pugh A, os dados deste ensaio indicam taxas RVS12 superiores a 95%, em doentes naïve ao tratamento e com experiência terapêutica, independentemente da duração do tratamento. Em doentes com cirrose descompensada, a análise preliminar indicou taxas de RVS12 superiores a 85% em doentes com Child-Pugh B e C, independentemente da duração do tratamento. Na semana 4 após o tratamento, as pontuações MELD melhoraram de 1 a 8 pontos em dois terços dos doentes com cirrose descompensada. O perfil de segurança desta combinação foi bom e os eventos adversos mais graves, incluindo a morte, não foram relacionados com os medicamentos do estudo. Os dados sobre a eficácia e a segurança da combinação de paritaprevir potenciado por ritonavir, ombitasvir e dasabuvir com RBV em doentes com cirrose compensada infetados com o genótipo 1 indicaram taxas de RVS12 de, aproximadamente, 95% [37], com uma eficácia ligeiramente inferior (cerca de 85–90%) nos doentes com contagens de plaquetas inferiores (<100.000 células/ml) e níveis baixos de albumina (<35 g/dl). Por conseguinte, esta combinação pode ser considerada em doentes com cirrose compensada e CHC que se encontrem na lista de espera. A combinação de sofosbuvir e simeprevir, com ou sem RBV, foi avaliada em grandes grupos reais, incluindo num número substancial de doentes com cirrose [38]. Em doentes infetados com o genótipo 1 do VHC e cirrose compensada, as taxas de RVS4 foram de, aproximadamente, 90%. Os dados preliminares em 81 doentes infetados com o genótipo 1 com cirrose descompensada indicaram uma taxa de RVS4 de 75%, com um bom perfil de segurança. A combinação de sofosbuvir, daclatasvir e RBV também mostrou uma eficácia elevada em ensaios de fase II, incluindo num número reduzido de doentes com cirrose compensada, e pode ser utilizada em todos os genótipos [39].

Recomendações:

- Para reduzir o risco de recidiva do VHC, os candidatos a TH devem receber tratamento antes do transplante (**Grade I**)
- A obtenção de carga viral negativa do VHC pode melhorar a função hepática antes (**Grade II**) ou depois do transplante (**Grade III**)
- Os novos tratamentos antivirais sem IFN são mais bem tolerados e constituem uma opção promissora na cirrose descompensada (**Grade I**). A utilização de sofosbuvir, ledipasvir e daclatasvir é possível em doentes com doença hepática descompensada (simeprevir em doentes com Child-Pugh B)* (**Grade II**)
- Os doentes que não puderam ser tratados antes da TH têm de receber tratamento posteriormente (**Grade III**)

*Avaliação da EMA pendente

Doença hepática associada ao álcool

A doença hepática associada ao álcool é uma das indicações mais comuns para TH nos países ocidentais [40]. A TH em caso de cirrose alcoólica apresenta um resultado favorável, semelhante a outra etiologia de doença hepática em fase terminal [41]. Vários centros desenvolveram um processo de avaliação com base em critérios médicos e psiquiátricos para melhor determinar quais os doentes que beneficiariam mais do procedimento. A abstinência alcoólica de, no mínimo, 6 meses, de forma a avaliar a necessidade e a altura certa para a realização da TH e para obter um melhor controlo do alcoolismo, é, geralmente, necessária. Este intervalo não representa um consenso nem um requisito absoluto. O risco de recidiva estima-se entre 15 a 40%, consoante a série e a forma de definição do alcoolismo. O risco de recidiva no consumo de álcool parece estar relacionado com o seguimento após a TH e com a duração da abstinência antes da transplantação; contudo, este ponto continua a ser controverso [42]. O interesse na regra de abstinência durante 6 meses é duplo: a) a abstinência pode resultar numa melhoria substancial da função hepática, evitando a necessidade de transplantação; e b) este período de abstinência representa uma oportunidade para avaliar a adesão do doente. Contudo, esta regra apresenta fortes limitações: a) a duração da abstinência antes da transplantação não foi considerada como estando relacionada com o risco de recidiva em diversos estudos; b) a melhoria da função hepática ocorreu especialmente durante os três primeiros meses de abstinência; c) durante este período, alguns doentes sem risco de recidiva morrerão; d) vários autores consideram que o risco de recidiva está mais relacionado com fatores psicossociais do que com a duração da abstinência e que estes fatores podem ser avaliados antes da transplantação. Por conseguinte, vários grupos defendem o não cumprimento desta regra de abstinência durante 6 meses [43]. A hepatite alcoólica aguda (HAA) foi considerada uma contraindicação absoluta para a TH, com base no argumento de que os doentes com esta desordem ingeriram, recentemente, bebidas alcoólicas e que um período de abstinência permitirá a recuperação de muitos destes. Infelizmente, muitos doentes morrem durante este intervalo de tempo. É improvável a sobrevida de doentes que não recuperem durante os três primeiros meses de abstinência [44]. Se a HAA for grave, definida por um resultado de Maddrey superior a 32, o tratamento com esteroides pode melhorar o resultado [45]. A pontuação Lille permite uma avaliação ao 7.º dia, após a introdução do tratamento. Se esta for superior a 0,45, a sobrevida prevista é inferior a 30% a 6 meses [46].

Por conseguinte, os centros de TH deparam-se com um dilema durante o tratamento de um doente que apresente um consumo abusivo de álcool, tendo desenvolvido uma hepatite alcoólica gra-

ve, e cujo estado deteriore apesar da adesão à abstinência, apoio nutricional, esteroides e cuidados médicos normais [47]. Num ensaio francês recente que decorreu em vários centros, os doentes com um primeiro episódio de HAA grave resistente a esteroides, com um ambiente psicossocial favorável e com uma consulta de doença de dependência favorável foram submetidos a transplante, o que resultou numa melhoria drástica em termos de sobrevida em comparação com o índice de sobrevida espontânea prevista; também foi registada uma taxa baixa de recidiva a 2 anos [48]. Este ensaio requer confirmação antes de reunir consenso para a indicação de TH relativamente à duração da abstinência. O ensaio destaca, em todos os casos, a importância da gestão psicossocial destes doentes, de forma a assegurar o sucesso a longo prazo da TH.

Recomendações:

- Um período de 6 meses de abstinência antes do transplante pode melhorar a função hepática, evitando a realização de uma TH desnecessária e também pode melhorar a adesão (**Grade II-3**)
- É necessária uma avaliação psiquiátrica e psicossociológica, bem como apoio antes e depois da TH, para doentes com doença hepática associada ao álcool que necessitem de TH (**Grade III**)
- A TH pode ser disponibilizada a doentes com hepatite alcoólica aguda sem resposta ao tratamento com esteroides. Contudo, o procedimento deve ser realizado em doentes minuciosamente selecionados (**Grade II-2**)

Doença hepática não alcoólica (NAFLD) e esteatohepatite não alcoólica (NASH)

No início da síndrome metabólica ou de resistência à insulina, a NAFLD e a NASH estão a tornar-se complicações médicas cada vez mais comuns no mundo desenvolvido. Os doentes com alterações histológicas de necro-inflamação e/ou fibrose podem progredir para uma doença hepática de fase terminal e necessitar de TH. A NAFLD e a NASH são cada vez mais reconhecidas como uma indicação para TH na fase de cirrose e de insuficiência hepática [49]. Alguns doentes podem sofrer de NAFLD associada à síndrome metabólica e de consumo de álcool crónico enquanto cofator para o desenvolvimento da cirrose. Um ponto específico que deve ser cuidadosamente avaliado é a existência de fatores de comorbilidade associados à síndrome metabólica, os quais podem aumentar o risco de complicações durante um procedimento cirúrgico [50]. Em particular, as condições de obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia podem necessitar de testes específicos na fase de pré-transplante ou de seleção e devem ser abordadas após o transplante, pois podem ser agravadas [51]. É provável que vários potenciais candidatos a TH com NASH sejam excluídos da TH devido a condições de comorbilidade relacionadas com a síndrome metabólica. Em particular, a obesidade mórbida pode ser um fator limitador para a transplantação, pois aumenta as complicações de infeção, bem como o tempo de permanência na unidade de cuidados intensivos (UCI) e no hospital [52]. A indicação para TH em doentes obesos com um índice de massa corporal (IMC) superior a 35 deve ser debatida no seio de uma equipa multidisciplinar que inclua dietista, psicólogo, hepatologista, anestesista e cirurgião.

Recomendações:

- Comorbidades como obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia têm de ser avaliadas e controladas antes e depois do transplante, visto aumentarem a morbilidade (**Grade III**)

Colangite biliar primária (CBP)

O advento do ácido ursodesoxicólico como tratamento reconhecido da CBP alterou profundamente a história natural da doença, melhorou a sobrevida e o número de candidatos a TH tem diminuído significativamente nas últimas décadas. Não obstante, a sua eficácia a longo prazo ainda se encontra por determinar [53].

A indicação para TH deve ser feita quando o período de sobrevida previsto for inferior a um ano, no caso de doentes com cirrose descompensada em qualquer fase, bem como no caso de hipertensão portal complicada. O prurido incontrolado e intolerável refratário a todos os tratamentos médicos, incluindo MARS, mesmo se isolado, representa uma indicação para TH, a qual proporciona uma melhoria substancial da QdV [54].

Recomendações:

- Em doentes com CBP, a indicação para TH deve ser feita em caso de doença hepática descompensada, de hipertensão portal complicada e de prurido incontrolado e intolerável refratário a todos os tratamentos médicos (**Grade II-3**)

Colangite esclerosante primária (CEP)

As indicações específicas para TH nos doentes com CEP são: icterícia grave de longa duração, episódios repetidos de colangite não controlada por antibiótico, cirrose biliar secundária com complicações de hipertensão portal ou descompensação e insuficiência hepática. O risco de colangiocarcinoma é maior em doentes, tendo uma prevalência superior a 10–15% após um curso de doença de 10 anos [55]. Em alguns casos, a descoberta de colangiocarcinoma apenas é realizada durante o procedimento cirúrgico. Noutros casos, existem suspeitas elevadas de colangiocarcinoma durante a progressão de colestase e devido ao maior nível de CA19-9 (um marcador de tumor), mas não é encontrado durante a cirurgia. Em ensaios realizados apenas num centro, nos quais os doentes foram alvo de transplante devido a CEP, o exame anátomo-patológico do explante mostrou uma incidência de 10–20% de colangiocarcinoma insuspeito. Por conseguinte, o diagnóstico de colangiocarcinoma em situação de CEP pode ser difícil ou impossível antes das análises anátomo-patológicas do explante biliar e do fígado. A suspeita de colangiocarcinoma em situação de CEP pode ser uma indicação para TH. Contudo, pode constituir uma contra-indicação se estiver numa fase avançada. Os doentes submetidos a transplante que apresentem um colangiocarcinoma insuspeito têm, geralmente, um risco elevado de colangiocarcinoma recorrente e um prognóstico reduzido a longo prazo [56]. A doença inflamatória intestinal crónica (DII) é frequentemente associada a CEP. A DII pode estar inativa aquando da TH e não constitui uma contra-indicação para a TH. A DII ativa deve ser controlada antes da TH. O cancro do cólon deve ser procurado em doentes com colite ulcerosa. O tratamento médico de DII e a vigilância de DII são necessários após a TH [57].

Recomendações:

- Em doentes com CEP, a indicação para TH deve ser feita na doença hepática descompensada, hipertensão portal complicada e episódios repetidos de colangite (**Grade II-3**)
- A CEP constitui um fator de risco para colangiocarcinoma, pelo que este deve ser excluído por marcadores radiológicos e biológicos antes da TH (**Grade III**)
- Os doentes com CEP e colite ulcerosa devem ser anualmente submetidos a uma colonoscopia, antes e depois da TH, devido ao risco mais elevado de desenvolvimento de cancro do cólon (**Grade II-3**)

Hepatite autoimune (HAI)

A HAI é mais comum em mulheres jovens, mas também pode afetar mulheres mais velhas e, em alguns casos, homens. A apresentação clínica da doença é variável. Em termos clássicos, apresenta-se como hepatite crónica ativa, mas também se apresenta como cirrose estabelecida e, em alguns casos raros, como curso fulminante sem doença hepática crónica. Uma das principais características desta doença é uma boa resposta ao tratamento imunossupressor, incluindo esteróides [58]. A TH é indicada para HAI, no caso de doença hepática de fase terminal, ou no caso de insuficiência hepática aguda, quando o tratamento imunossupressor for geralmente ineficaz e potencialmente pernicioso devido ao risco de sepsis [59].

Recomendações:

- A TH está indicada para doentes com cirrose descompensada devido à falta de resposta da hepatite autoimune ao tratamento médico e no caso de hepatite autoimune fulminante (**Grade II-3**)

Doenças genéticas

As doenças genéticas representam um grupo heterogéneo de perturbações que afetam 1 em 1.000 nascimentos. Podem manifestar-se como danos parenquimatosos predominantes no fígado (doenças colestáticas genéticas, doença de Wilson, hemocromatose hereditária, tirosinemia, deficiência de alfa-1-antitripsina) ou podem ser desordens genéticas com base no fígado caracterizadas por um fígado de arquitetura quase normal (desordens do ciclo da ureia, síndrome de Crigler-Najjar, neuropatia amiloidótica familiar, hiperoxalúria primária de tipo 1, síndrome hemolítica-urémica atípica-1). Para o primeiro grupo, as complicações hepáticas constituem as principais indicações para TH, enquanto no segundo as manifestações extra-hepáticas são as principais causas de morbilidade e mortalidade enquanto a função hepática está preservada [60].

Doença de Wilson. A doença hepática pode manifestar-se como insuficiência hepática aguda, acompanhada por hemólise e insuficiência renal, ou insuficiência hepática crónica ou subaguda, a qual pode avançar para uma doença hepática em fase terminal. Os tratamentos são agentes quelantes de cobre (penicilamina, trientina, tetratiomolibdato) ou sais de zinco (através do bloqueio da absorção de cobre intestinal) [61]. A TH está indicada no quadro agudo ou no caso de progressão da doença para doença hepática em fase terminal. Em caso de progressão da doença durante o tratamento, as hipóteses de não adesão e dosagem incorreta do medicamento devem ser excluídas. Em doentes com sintomas neurológicos, a TH pode melhorar os danos cerebrais com uma recuperação completa em 57–77% dos casos [62,63]. Não só existe uma probabili-

dade reduzida de a doença neurológica de longa data registrar melhorias, como também pode ser observado um agravamento sério nestes doentes, com um índice de sobrevida inferior em comparação com doentes apenas com doença hepática. Por conseguinte, é obrigatória a realização de uma avaliação neuropsiquiátrica em candidatos a TH com sintomas neuropsiquiátricos.

Hemocromatose hereditária (HH). No geral, apenas 1% dos doentes com HH são submetidos a TH devido a descompensação hepática. O risco de desenvolver CHC é maior em comparação com os doentes afetados por outras causas de cirrose [64]. Por conseguinte, outra potencial indicação para TH é o desenvolvimento de CHC na cirrose devido a HH.

A flebotomia terapêutica é o tratamento geral para HH, sendo tal tratamento seguro e eficaz [65]. Recomenda-se a realização de flebotomias se a ferritina for >1.000 ng/ml, geralmente iniciadas a 500 ml/semana e continuadas até se atingir os níveis normalizados das reservas de ferro (ferritina <50 ng/ml) com vigilância concomitante do hematócrito (<20% de alteração entre flebotomias).

A sobrecarga de ferro afeta principalmente o fígado, mas também pode causar danos em vários órgãos; coração, pâncreas, gónadas, pele e articulações. As manifestações clínicas são cirrose, cardiomiopatia, diabetes, artrite, hipogonadismo e pigmentação da pele. Os candidatos a TH devem ser submetidos a extensos exames cardíacos, tendo em consideração o risco de cardiomiopatia. O resultado após a TH para HH é bom com taxas de sobrevida de 1 e 5 anos de 80,7% e 74%, respetivamente. As principais causas de morte após a TH são infeções (45%) e complicações cardíacas (22%) [66].

Hiperoxalúria primária de tipo 1 (HP1). A HP1 é uma doença autossómica recessiva que está associada a um defeito enzimático de alanina-glioxilato aminotransferase, resultando numa menor conversão de glioxilato em glicina. Por sua vez, o aumento de glioxilato é convertido em oxalato, o qual forma sais de cálcio insolúveis que se acumulam nos rins e noutros órgãos [67]. A prevalência de HP1 varia de um a três em 1.000.000. A história natural da HP1 é caracterizada pelo declínio da função renal, em resultado da nefrolitíase/nefrocalcinose progressiva, com evolução para doença renal em fase terminal (DRFT) e/ou complicações da oxalose sistémica [68]. O diagnóstico precoce da HP1 e o início do tratamento podem prevenir a insuficiência renal. A piridoxina (vitamina B6) estimula a via de conversão de glioxilato em glicina, reduzindo a conversão em oxalato.

Aproximadamente 10–30% dos indivíduos com HP1 respondem ao tratamento com piridoxina. A transplantação renal isolada restaura os índices normais de excreção de oxalato, mas está associada a uma taxa elevada de recidiva e, em muitos casos, à perda precoce do enxerto. A TH preventiva antes da DRFT e da oxalose sistémica é uma abordagem possível, visto a substituição do fígado corrigir o defeito metabólico e prevenir a insuficiência renal. Outra possibilidade é o transplante hepático e renal combinado. A abordagem e a altura ideais para a realização do transplante continuam a ser pontos controversos [69,70].

Polineuropatia amiloide familiar (PAF). A PAF é uma doença degenerativa progressiva de herança autossómica dominante. É causado pela mutação da transtirretina (TTR), uma das pré-albuminas, a qual se deve com maior frequência a uma única substituição de aminoácido de valina para metionina na posição 30 (Val30Met). O plasma de TTR é predominantemente sintetizado pelo fígado e as formas alteradas de TTR são a proteína precursora da fibra amiloide e os conjuntos amorfos no tecido dos doentes. É caracterizado pela acumulação de tecido amiloide extracelular. As

manifestações clínicas são principalmente representadas por polineuropatia periférica e autonómica progressiva associada a perdas sensoriais, fraqueza motora e disfunção autonómica. O tecido do fígado de doentes com TTR-PAF tem a estrutura e função normais, exceto quanto à produção de TTR com variação amiloide. A TH deve ser proposta no caso de doentes sintomáticos, o mais cedo possível, dado que os doentes que são alvo de transplante apresentam uma taxa de sobrevida substancialmente prolongada em comparação aos não submetidos a transplante [71]. O resultado é geralmente favorável aos doentes com um início precoce da doença [72]. O resultado após a TH em doentes com PAF não relacionada com a mutação de Val30Met é inferior comparativamente a doentes submetidos a transplante devido a PAF relacionada com mutações de Val30Met [72]. Nesses doentes, observa-se uma taxa de sobrevida geral a 5 anos superior a 80% [71,73,74].

Se a doença estiver numa fase avançada, a TH não melhora os sintomas [75]. Os testes pré-transplante devem ter em consideração a cardiomiopatia devido ao depósito de fibrilha de TTR, o que pode prejudicar o resultado pós-TH [76]. Devido à mutação ocorrer no fígado, mas sem lesões hepáticas, a TH é várias vezes realizada como transplantação em dominó. O fígado explantado do doente com PAF poderá ser, então, transplantado noutro doente com doença hepática terminal. O doente recebe um fígado PAF com a produção da proteína mutante de TTR, mas o processo de depósito de amiloide é lento.

A TH em dominó tem sido principalmente utilizada em doentes com uma esperança de vida mais reduzida ou com uma maior probabilidade de recidiva da doença hepática. Até agora, foram comunicados alguns casos de polineuropatia *de novo* 7 a 9 anos após a TH em dominó com depósitos amiloides comprovados [77]. Contudo, a polineuropatia amiloide obtida após a TH em dominó pode ser reversível após a retransplantação do fígado [78].

Recomendações:

- A TH está indicada em caso de doenças genéticas com lesão parenquimatosa do fígado e em caso de doenças genéticas de base hepática com manifestações extra-hepáticas prevalentes (Grade II-3)
- Se o defeito genético afetar outros órgãos, a indicação para realizar a TH é menos evidente e deve ser debatida num centro especializado (Grade III)
- A indicação para TH em doentes com doença de Wilson deve ser feita em casos de insuficiência hepática aguda ou de doença hepática de fase terminal. A TH pode melhorar os sintomas neurológicos, mas estes também podem piorar após a intervenção. A avaliação neurológica antes do transplante é obrigatória (Grade III)
- A hemocromatose hereditária pode ser uma indicação para TH, especialmente se for complicada por CHC. A avaliação cardíaca antes da TH tem de ser rigorosa, tendo em consideração a cardiomiopatia associada à sobrecarga de ferro (Grade III)
- A altura e a abordagem indicadas para a realização do transplante em caso de hiperoxalúria primária de tipo 1 continuam a ser aspetos controversos. Em caso de transplante renal, pode registar-se a recidiva da doença, sendo uma possibilidade o transplante hepático e renal combinado ou o transplante hepático antes da insuficiência renal (Grade III)
- O transplante hepático para doentes com polineuropatia amiloide familiar deve ser proposto assim que os sintomas se manifestarem. O resultado da TH é positivo se os doentes forem submetidos ao transplante sem manifestações avançadas da doença. A TH é muitas vezes realizada com uma técnica em dominó. Os recetores de fígado PAF podem desenvolver sintomas de polineuropatia mais rapidamente do que os doentes com PAF. Contudo, os sintomas podem ser invertidos através da retransplantação hepática (Grade III)

Manejo de doentes com cirrose hepática e neoplasias hepáticas

Carcinoma hepatocelular

O CHC é a neoplasia primária mais comum do fígado. A TH é uma opção terapêutica adequada para CHC precoce e irresssecável, especialmente no contexto de doença hepática crônica. Quando os critérios de Milão (CHC solitário com diâmetro <5 cm ou com até 3 nódulos com diâmetro <3 cm) são aplicados à seleção de doentes, é possível a obtenção de excelentes resultados após a TH, com uma taxa de sobrevida a 5 anos superior a 70% [79]. Mais recentemente, Yao *et al.* [80] demonstraram que os doentes com um nódulo de diâmetro <6,5 cm ou com vários nódulos, tendo o maior um diâmetro <4,5 cm, e a soma total de todos os diâmetros <8 cm, designados como critérios UCSF, têm uma taxa de sobrevida sem recidiva não muito diferente da dos doentes enquadrados nos critérios de Milão. Foram descritos outros critérios, incluindo critérios de prognóstico insuficiente, como AFP superior a 500 ng/ml ou um aumento de 15 ng/ml/mês [81]. Recentemente, Duvoux *et al.* [82] descreveu um novo modelo designado «modelo AFP», o qual tem em consideração o número e o tamanho dos nódulos e o nível de AFP. Um doente com um resultado de AFP de 62 tem um risco reduzido de recidiva após o transplante, com uma taxa de sobrevida de 70% a 5 anos. Isto pode permitir que os doentes não enquadrados nos critérios de Milão sejam submetidos a transplantação e obtenham um excelente resultado. Contudo, os critérios de Milão continuam a ser o ponto de referência para a seleção dos doentes com CHC para TH e a base de comparação com outros critérios propostos. Tendo em consideração a função das técnicas de down-staging, a TH após o êxito de tais técnicas deve conseguir obter uma taxa de sobrevida a 5 anos comparável com a de doentes com CHC que se enquadrem nos critérios para TH sem necessidade de técnicas de down-staging [83]. Em acréscimo, visto a taxa de abandono da lista de espera de transplantes ser de, aproximadamente, 15–30% devido à progressão de CHC, o down-staging e o tratamento em ponte devem ser disponibilizados a todos os doentes com um tempo de espera previsto para transplante superior a 6 meses [84,85].

O aparecimento de CHC num doente não cirrótico é raro e os critérios de Milão não são aplicáveis para avaliar a adequação para TH. No geral, os doentes não cirróticos com CHC não passível de ressecção e os doentes que tenham recebido tratamento por ressecção, e que tenham uma recidiva intra-hepática do CHC, podem ser considerados candidatos adequados para TH, caso se registre a ausência de invasão macrovascular e a disseminação extra-hepática. Uma análise recente do Registo Europeu de Transplantes de Fígado (ELTR) indicou taxas de sobrevida a 5 anos de 50–70% em doentes rigorosamente selecionados. Os pontos mais importantes determinantes dum mau resultado são a invasão macrovascular, o envolvimento do gânglio linfático e o intervalo de tempo de <12 meses quando a TH é utilizada como tratamento de resgate para situações de recidiva intra-hepática após uma ressecção hepática parcial anterior [86].

Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma é o segundo cancro mais comum entre a neoplasia hepática primária, o que representa 5 a 20% das neoplasias malignas do fígado. A TH para colangiocarcinoma continua a ser uma questão controversa devido a um alto risco de recidiva [87]. Foi utilizado pela primeira vez um protocolo que combina quimioterapia neoadjuvante e TH em doentes com colangiocarcinoma hilar irresssecável [88]. Os resultados confirmaram que esta abordagem proporciona taxas de recidiva substancialmente mais baixas e taxas de sobrevida mais elevadas a longo prazo do que outras modalidades de tratamento existentes [89]. Para o colan-

giocarcinoma extra-hepático, o tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica. A TH pode ser eficaz para colangiocarcinoma peri hilar com uma taxa de 65% de sobrevida a 5 anos, sem a doença, em doentes sob seleção rigorosa [90]. Apesar disso, os protocolos para o tratamento de doentes com colangiocarcinoma não são generalizados e apenas estão disponíveis em alguns programas de transplante.

Outras neoplasias hepáticas

Outras neoplasias hepáticas, sem disseminação metastática fora do fígado, são tratadas com sucesso pela TH, tal como carcinoma fibrolamelar e hemangioendotelioma epitelióide. Os resultados da maior série comunicada de transplante no tratamento do hemangioendotelioma foram excelentes, com taxas de sobrevida livre de doença de 1, 5, e 10 anos pós-TH de 90%, 82% e 64% [91].

Metástases hepáticas

Em termos clássicos, os tumores metastáticos do fígado têm sido considerados uma má indicação para TH, embora alguns centros tenham realizado este procedimento em paralelo a outros tratamentos, tais como quimioterapia e radioterapia. Em metástases de tumores neuroendócrinos, a TH pode estar indicada para doentes com sintomas relacionados com hepatomegalia maciça, produção hormonal, indisponibilidade de alternativas terapêuticas eficazes, metástases difusas do fígado, tumor de crescimento lento e para doentes sem doença extra-hepática [92]. As principais vantagens da TH, neste cenário, são uma melhoria significativa da QdV em muitos doentes sob uma alternativa terapêutica paliativa e uma possível cura, em alguns casos. Outras causas de metástases hepáticas são atualmente consideradas como contraindicação para TH.

A TH para as metástases irresssecáveis do cancro colorretal ainda é uma questão controversa. Um ensaio realizado num único centro, na Noruega, indica uma taxa de sobrevida a 5 anos de 60%, sem sobrevida livre de doença a longo prazo [93]. Estes resultados devem ser tidos em consideração com alguma crítica. Sobretudo, a utilização de órgãos, nesta situação, durante um período de falta de dadores, é altamente questionável.

Recomendações:

- A TH para doentes com CHC que se enquadrem nos critérios de Milão apresenta excelentes resultados. O alargamento destes critérios é aceitável se a taxa de sobrevida sem recidiva for comparável. Todos os novos modelos devem ser comparados com o modelo de Milão (**Grade I**)
- Geralmente, a TH não está recomendada para colangiocarcinoma ou para carcinoma hepatocelular/ colangiocarcinoma combinado, visto os resultados serem bastante fracos, de acordo com os dados publicados. A TH para colangiocarcinoma peri hilar pode ser disponibilizada em centros com protocolos de investigação clínica que utilizem tratamento adjuvante ou neoadjuvante (**Grade II-3**)
- A TH pode ser disponibilizada a doentes com carcinoma fibrolamelar e hemangioendotelioma epitelióide (**Grade II-3**)
- A presença de metástases hepáticas provenientes de tumores não hepáticos, como neuroendócrinos, pode ser considerada para TH em doentes rigorosamente selecionados e apenas em centros de transplante hepático qualificados, com experiência em tal indicação para TH (**Grade II-3**)
- Casos de metástases hepáticas provenientes de cancro colorretal são, geralmente, uma contraindicação para TH, podendo ser propostos em doentes rigorosamente selecionados, envolvidos em ensaios de investigação e apenas em centros de transplante hepático qualificados, com experiência em tal indicação para TH (**Grade II-3**)

Está a decorrer um ensaio controlado aleatorizado (RCT) na Europa para explorar a hipótese de a TH em doentes selecionados com metástases do fígado provenientes do cancro colorretal poder prolongar substancialmente a vida e melhorar a saúde, em termos de QdV, em comparação com doentes submetidos a ressecção cirúrgica (NCT01479608).

Manejo de comorbilidades

Todos os potenciais candidatos a TH devem ser submetidos a exames extensos antes de sua inscrição na lista de espera. Geralmente, não existe um limite etário formal do potencial recetor de TH, mas os doentes com mais de 65 anos necessitam de uma avaliação multidisciplinar para excluir comorbilidades. A TH foi realizada com sucesso em doentes com mais de 70 anos, apesar de estes apresentarem um risco mais elevado de complicações cardiovasculares [94]. A tendência da TH é para um aumento de recetores com idades superiores a 65 anos, dado que os resultados são comparáveis aos de doentes mais novos. A tendência do aumento da idade dos candidatos a transplante está relacionada com a mudança demográfica, a qual reflete uma sociedade envelhecida, mas também com a alteração da epidemiologia da doença hepática. Algumas equipas consideram que a idade fisiológica é mais importante do que a idade cronológica [95,96]. A decisão final para inscrever um doente com uma idade entre 65–70 anos ou mais de 70 anos deve ser tomada após um rigoroso debate multidisciplinar.

Função cardiovascular

Em doentes com cirrose, foi observado o aumento do débito cardíaco. Sobretudo, é observada a presença de um distúrbio cardíaco latente, o qual inclui uma combinação de contractilidade cardíaca reduzida com disfunção sistólica e diastólica e anormalidades eletrofisiológicas. Esta síndrome é denominada cardiomiopatia cirrótica [97].

Embora a avaliação cardíaca seja muito importante no processo de análise, não existe nenhuma maneira ideal de a analisar, estando a ser desperdiçados bastantes recursos na tentativa de o fazer. Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais estão relacionados com a doença arterial coronária (DAC) em doentes com doença hepática, e podem ser usados como indicadores para a avaliação cuidadosa pré-operatória de risco coronário [98]. Deve proceder-se à realização de um eletrocardiograma e de uma ecocardiografia transtorácica em todos os candidatos a transplante hepático, de forma a descartar a hipótese de doença cardíaca subjacente. Se o doente tiver vários fatores de risco cardiovasculares, e tiver mais de 50 anos, deve ser realizada uma prova de esforço cardiopulmonar para descobrir a doença cardíaca isquémica assintomática. A capacidade aeróbica é bastante prejudicada em vários doentes com doença hepática crónica. Em doentes submetidos a TH, o limiar anaeróbio medido durante o teste de esforço cardiopulmonar está relacionado com a hospitalização pós-operatória e taxa de sobrevida [99]. Em caso de suspeita de doença coronária durante a avaliação de doentes de alto risco, deve ser realizada uma angiografia coronária. Quando a DAC é tratada de forma eficiente antes da TH, a sobrevida após a TH não é substancialmente diferente entre doentes com e sem DAC obstrutiva [100]. Até à data ainda não foram realizados ensaios multicêntricos que examinem o impacto da DAC no resultado da TH.

Recomendações:

- Os doentes com indicação para TH devem ser submetidos a exames extensos antes da respetiva inscrição na lista de espera (**Grade III**)
- Não foi estabelecido nenhum limite etário para potenciais recetores de TH, tendo em conta os bons resultados em doentes idosos.
A avaliação multidisciplinar deve ser sempre realizada em doentes idosos para excluir a existência de comorbilidades (**Grade III**)
- Deve realizar-se um eletrocardiograma e uma ecocardiografia transtorácica em todos os candidatos a transplante hepático (**Grade II-3**)
- Em doentes com vários fatores de risco cardiovasculares, e em doentes com mais de 50 anos, deve ser realizada uma prova de esforço cardiopulmonar. Se não for atingida a frequência cardíaca pretendida durante uma prova de esforço padrão, a prova de stress farmacológica é o teste de eleição (**Grade II-3**)

Função respiratória

Para avaliar a função respiratória, recomenda-se a realização de exames da função pulmonar e de uma radiografia do tórax em todos os doentes candidatos a TH. Em caso de suspeita de síndrome hepatopulmonar (SHP) ou de hipertensão portopulmonar (PPHTN), devem ser realizados estudos adicionais [101].

A SHP é detetada em 10–17% dos doentes com cirrose e é caracterizada por dilatações vasculares intrapulmonares, especialmente nas partes basais do pulmão. Tal resulta em hipoxemia, podendo ser necessária oxigenoterapia. Devido a poder inverter a SHP através do fecho das derivações, a TH é o único tratamento curativo. A SHP pode ser diagnosticada através do cálculo do gradiente de oxigénio alvéolo-arterial e realizando uma ecocardiografia de contraste [102]. A gravidade da SHP não está relacionada com a gravidade da doença hepática e pode ser uma indicação isolada para TH. É importante avaliar corretamente a gravidade da SHP, visto os doentes com $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg e sem reversibilidade sob 100% de oxigénio poderem correr um risco de insuficiência respiratória irreversível no período pós-transplante e um alto risco de mortalidade perioperatória [103]. Também deve ser relembrado que, na maioria dos doentes com SHP, ocorre uma deterioração da função respiratória nos primeiros dias após a TH, devido ao próprio procedimento, e que a melhoria e reversibilidade da SHP podem durar meses [104].

A PPHTN ocorre em 2–8% dos doentes com cirrose. Um desequilíbrio entre os agentes vasodilatadores e vasoconstritores pode ser responsável pela angiogénese e hipertensão pulmonar erróneas [105]. A suspeita de um diagnóstico de PPHTN ocorre quando a pressão sistólica da artéria pulmonar é superior a 30 mmHg na ecocardiografia e deve ser confirmada pelo cateterismo cardíaco direito. A PPHTN moderada (pressão média de artéria pulmonar [MPAP] ≥ 35 mmHg) e grave (MPAP ≥ 45 mmHg) estão associadas a uma maior mortalidade após a TH. Numa série de 12 doentes com MPAP entre 34 e 60 mmHg submetidos a TH, cinco faleceram, todos num período de um mês após a TH [106]. O manejo de doentes com PPHTN pré-TH requer um diagnóstico precoce e tratamento com vasodilatadores pulmonares. Recentemente, os tratamentos farmacológicos, como epoprostenol (prostaciclina), ou análogos da prostaciclina (iloprost, treprostinil), ou antagonistas dos recetores da endotelina, ou inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (sildenafil), mostraram melhorar a hemodinâmica pulmonar. Alguns casos de transplante em doentes tratados com estes agentes têm sido observados como sendo eficazes. Contudo,

os resultados a longo prazo continuam a aguardar-se [107]. Por conseguinte, a TH pode ser tida em consideração para doentes com PPHTN que respondam ao tratamento médico com vasodilatadores pulmonares e com MPAP ≤ 35 mmHg. A atenção perioperatória cuidadosa para evitar a insuficiência do ventrículo direito, causada pela pressão bastante elevada da artéria pulmonar ou pelo aumento repentino na pré-carga do ventrículo direito, é fundamental para a gestão de PPHTN. Com o aumento da especialização cirúrgica e anestésica, os doentes com PPHTN podem ser considerados para TH [108].

Recomendações:

- A função respiratória tem de ser avaliada; em particular, a presença e o estágio de síndrome hepatopulmonar e de hipertensão portopulmonar (**Grade II-3**)
- A síndrome hepatopulmonar é uma indicação para TH (**Grade II-2/3**)
- A TH deve ser tida em consideração para doentes com PPHTN que respondam ao tratamento médico com vasodilatadores pulmonares e com MPAP ≤ 35 mmHg (**Grade II-2/3**)

Função renal

Os doentes cirróticos com insuficiência renal têm um risco 7 vezes maior de morte, com 50% dos doentes a morrerem no período de um mês [109]. Por conseguinte, a análise da função renal é fundamental durante a avaliação de um doente para TH. A síndrome hepatorenal, geralmente uma causa reversível de insuficiência renal, tem de ser diferenciada de outras causas de lesão renal aguda, como sepsis, hipovolemia e doença renal parenquimatosa.

A lesão renal aguda é definida como uma redução da função renal que se manifesta por um aumento absoluto da creatinina sérica de, no mínimo, 0,3 mg/dl ou o equivalente a um aumento percentual de 50% (1,5 vezes) a partir da linha basal, ocorrendo no período de 48 horas. A doença renal crónica é definida como uma taxa estimada de filtração glomerular (GFR) de <60 ml/min, calculada usando a fórmula Modification of Diet in Renal Disease 6 (MDRD6), [110] durante mais de três meses.

A avaliação de clearance renal pode ser difícil em doentes com cirrose [111]. Assim, a realização da clearance de inulina ou de outros marcadores exógenos e de biópsias renais pode ajudar nos processos de tomada de decisão.

Os doentes com doença hepática terminal e com GFR inferior a 30 ml/min, ou com síndrome hepatorenal que necessitem de tratamento de substituição durante mais de 8–12 semanas, e os doentes com uma biópsia renal que revele mais de 30% de fibrose e glomeruloesclerose beneficiariam de enxertos hepáticos e renais [112]. Existe um debate sobre a necessidade de transplante hepático e renal combinado em doentes com clearance de creatinina entre 30 ml/min e 60 ml/min. Deve existir um equilíbrio entre o risco de deterioração da função renal após somente a TH, como consequência da cirurgia e da toxicidade dos medicamentos, e a falta de enxertos renais.

Recomendações:

- A síndrome hepatorenal não constitui uma contraindicação para a TH (**Grade II-2**)
- A doença renal crónica pode ser grave e irreversível, necessitando de um transplante hepático e renal combinado (**Grade II-2**)

Avaliação nutricional

A cirrose hepática está associada à malnutrição e a caquexia está presente em quase 70% dos doentes com doença hepática terminal [113]. A malnutrição está associada a uma taxa de sobrevivência inferior após a TH. Os doentes com IMC $<18,5$ são o grupo com maior risco de obter piores resultados [114]. A condição geral e o estado nutricional são, por vezes, difíceis de avaliar em doentes com doença hepática terminal. Os parâmetros clínicos e biológicos de utilização clássica (IMC, pré-albumina, etc.) podem não ser aplicáveis em casos de insuficiência hepática grave. Vários autores destacaram recentemente o papel da sarcopenia analisada por uma avaliação de tomografia computadorizada da espessura do músculo psoas transversal sobre a morbilidade e a mortalidade pós-transplante [115]. São necessários mais estudos para desenvolver resultados nutricionais específicos em relação à cirrose. A intervenção nutricional antes da transplantação pode desempenhar um papel importante. Contudo, é extremamente difícil de conseguir. Até à data, os estudos não conseguiram identificar uma intervenção nutricional que proporcione benefícios convincentes [116], e ainda não foi estabelecido nenhum protocolo nutritivo em doentes cirróticos que aguardam por TH [117]. Tendo em consideração doentes com um IMC elevado, os resultados após a TH parecem ser piores em doentes com um IMC >40 em comparação com doentes de peso normal [114]. Sobretudo, a diabetes mellitus está frequentemente presente em doentes obesos e em doentes com características de síndrome metabólica. Logo, estes têm um risco mais elevado de desenvolver diabetes mellitus pós-transplante e de eventos cardiovasculares. A diabetes pré-transplante e a dislipidemia devem ser geridas como na população em geral.

Avaliação de anomalias ósseas

A osteoporose é uma complicação comum em doentes com cirrose e muito especialmente naqueles com colestase crónica [118]. A densitometria óssea pode prever o risco de fratura patológica, permitindo o início da prevenção. O sexo feminino, uma menor IMC e o consumo de tabaco são os principais fatores de risco para doença óssea em doentes cirróticos. A densitometria óssea deve ser incluída na avaliação para TH de todos os doentes [119].

Recomendações:

- É difícil avaliar o estado nutricional em doentes cirróticos. A espessura e a área do músculo psoas foram correlacionados com o pior resultado (**Grade II-2**)
- A melhoria do estado nutricional é indicada, mas, até ao presente, não foram aprovados protocolos (**Grade III**)
- Como a osteoporose está associada à cirrose, a densitometria deve fazer parte dos testes para efeito do transplante hepático (**Grade III**)

Avaliação imunológica

O papel dos aloanticorpos humanos de antígeno leucocitário (DSA) específico do dador na rejeição aguda e crónica mediada por anticorpos, e também em diferentes lesões histológicas, como fibrose, recidiva da doença, complicações biliares etc., foi recentemente discutido. A correlação entre a suspensão na realização de DSA e as lesões hepáticas, e, sobretudo, o resultado da TH, continua a não ser clara [120]. O DSA é uma ferramenta importante, mas é necessário realizar mais investigação para compreender a sua utilidade.

Recomendações:

- A presença de aloanticorpos específicos do dador tem sido associada à rejeição aguda e crónica mediada por anticorpos e a diversos danos histológicos. O melhor teste e uso de anti-DSA continua a ser analisado (Grade III)

Rastreio de infeções

Os doentes com cirrose são propensos a desenvolver infeções que podem resultar no desenvolvimento da insuficiência de vários órgãos e em morte [121]. É necessário um rastreio de infeções latentes, de forma a tratar uma infeção potencialmente letal antes da TH e para impedir uma exacerbação após a TH em tratamentos imunossuppressores. A avaliação correta da presença de infeções agudas ou crónicas no recetor é fundamental. O rastreio de infeções em recetores de transplante hepático deve ser classificado em diferentes níveis, da seguinte maneira: a) primeiro nível a ser realizado em todos os candidatos a TH; b) segundo nível a ser realizado apenas em doentes elegíveis para TH aquando da listagem; e c) terceiro nível a ser realizado em doentes com fatores de risco ou que sejam de uma área geográfica com infeções endémicas específicas [122].

O primeiro nível de rastreio consiste no rastreio de anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e 2, serologia do VHB, anticorpos do VHC, anticorpos do VHA, citomegalovírus (CMV) e na realização de uma radiografia do tórax [122].

O segundo nível de rastreio consiste no rastreio de: *Mycobacterium tuberculosis* (histórico + PPD-Mantoux + ensaios de libertação de gama-interferão), vírus de Epstein-Barr (EBV), vírus de herpes humano 8 (HHV-8), vírus Varicela-Zoster (VZV), vírus de herpes simples 1 (HSV-1), vírus de herpes simples 2 (HSV-2), urocultura, exame parasitológico e cultura de fezes (serologia *Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii* IgG, serologia *Treponema pallidum*), ensaio imunoenzimático com laboratório de investigação de doenças venéreas (VDRL), zaragatoa nasal/axilar de *Staphylococcus aureus* e avaliação por dentista [122].

O rastreio de terceiro nível deve ser realizado a um subconjunto de doentes, de acordo com a história clínica, comorbilidades, doenças endémicas e epidemiologia local [122].

Em relação à vacinação, é importante ter a certeza de que os candidatos a transplante são imunizados contra VHA e VHB, varicela, *Pneumococcus*, influenza e tétano.

Exposição a infeções que necessitem de monitorização. A exposição ao pó requer monitorização quanto a aspergilose. Os recetores que vivam nas áreas endémicas do vírus da febre do Vale do Nilo (WNV) necessitam de monitorização específica com serologia do WNV e PCR.

Exposição a infeções que necessitem de intervenção de rotina. Deve ser realizada uma radiografia do tórax para procurar, principalmente, indícios indiretos de infeção bacteriana ou fúngica do pulmão, incluindo tuberculose. Algumas equipas recomendam a realização de um teste cutâneo. A procura do bacilo da tuberculose não é sistemática na ausência de outros fatores de risco e com uma radiografia do tórax normal.

Os doentes com resultados do exame de PPD positivos devem ser tidos em consideração para o tratamento profilático com isoniazida, de acordo com as recomendações de orientação padronizadas, após uma avaliação cuidadosa para excluir a doença ativa que necessitaria de terapêutica combinada [122].

O rastreio serológico e a profilaxia secundária para coccidioido-

micose em recetores de transplante foram recomendados para candidatos a transplante e recetores em áreas nas quais estas doenças são endémicas.

Infeções que atrasam a TH. O edema crónico e a maior translocação bacteriana predispoem o desenvolvimento de infeções no tecido mole em doentes cirróticos, as quais representam quase 11% das infeções [123] e as quais podem ambas ser causadas por bactérias Gram-positivas (*S. aureus*, *Streptococci*) e Gram-negativas (*Klebsiella* spp.). A celulite é a infeção mais comum da pele em doentes cirróticos e tem uma taxa de recidiva de 20% [124].

Infeções que constituem uma contraindicação para TH. Em doentes cirróticos, a bacteremia pode ocorrer espontaneamente ou como consequência de infeções cutâneas, pulmonares ou urinárias. Embora a bacteremia transitória, associada a procedimentos invasivos terapêuticos, tais como quimioembolização transarterial (TACE) e escleroterapia percutânea, seja relativamente comum, o risco de um impacto clinicamente relevante não justifica uma profilaxia antibiótica [125].

A pneumonia é a terceira causa principal de infeções em doentes com cirrose [126,127], com um maior risco de bacteremia em comparação com a população em geral [128]. A pneumonia adquirida na comunidade é frequentemente causada por *S. pneumoniae* e *H. influenza* [129]. A vacinação pneumocócica é recomendada para doentes com cirrose.

A candidemia representa uma infeção frequente em doentes com doença hepática crónica e, em particular, em doentes com CEP, identificada em até 44% de amostras da biliar de doentes com CEP, especialmente com estenoses dominantes [130,131].

A presença de infeção fúngica invasiva, como a aspergilose, representa uma contraindicação para a TH e o recetor deve ser tratado, no mínimo, até existir uma resolução radiográfica, clínica e microbiológica [132].

A infeção por VIH foi considerada uma contraindicação para a TH antes da era dos tratamentos antirretrovirais. Tal deveu-se à pouca fiabilidade do prognóstico espontâneo de infeção por VIH. O advento de medicamentos antirretrovirais altamente eficazes constitui uma grande inovação terapêutica, tendo o prognóstico melhorado significativamente. A progressão do VHB e VHC crónico parece mais rápida em doentes coinfectados, e um elevado número de doentes desenvolverá cirrose hepática com risco de vida. Os doentes com a doença do VIH controlada, com ausência de um evento relacionado com SIDA, e CD4 superior a 100–150/mm³ podem ser tidos em consideração para transplantação. Embora a coinfeção por VHB/VIH seja considerada uma boa indicação para a transplantação, a indicação para transplantação em doentes com coinfeção por VHC/VIH é mais controversa devido à gravidade da recidiva do VHC nestes doentes coinfectados [133]. Num recente estudo multicêntrico, foi avaliada a sobrevida do doente e do enxerto após a TH em 89 doentes coinfectados por VHC/VIH, sendo estes casos comparados com 235 doentes infectados apenas por VHC e submetidos a transplante, em conjunto com todos os recetores nos EUA com idade igual ou superior a 65 anos. Entre os doentes com VHC/VIH, a idade do dador mais velho, a disfunção renal que necessite de transplante hepático e renal combinado e IMC <21 kg/m² foram preditores independentes de perda do enxerto [134]. A utilização de regimes sem IFN altamente eficazes no tratamento de infeção por VHC (antes e após a TH) alterará, provavelmente, os resultados destes doentes, e a coinfeção por VHC/VIH passará a ser uma indicação padrão para TH.

Recomendações:

- O rastreio de infecções bacterianas, fúngicas e virais é obrigatório antes da TH. A presença de uma infecção ativa constitui uma contraindicação para o procedimento (**Grade III**)
- O estado do dador/recetor com CMV determina o tipo de profilaxia (**Grade II-3**)

Avaliação anatómica

O cirurgião deve ser informado sobre o tipo de vascularização do recetor em relação à artéria hepática e ao sistema de passagem principal. A presença de derivações porto-cava, as quais devem ser ligadas por suturas durante a cirurgia, ou por ligamento em forma de arco, é procurada por rotina. Substituiu a arteriografia hepática, a qual é indicada em casos de anatomia variável ou de cirurgia hepática anterior.

No passado, a trombose da veia porta (TVP) era considerada uma contraindicação absoluta para TH. Como resultado das melhorias nos cuidados de saúde, nas técnicas cirúrgicas e nas intervenções radiológicas, a TVP, por si só, pode constituir uma indicação para TH. Vários estudos mostraram que a trombectomia cirúrgica, a tromboendarterectomia com reconstrução venosa, a interposição de enxerto de veia, a hemitransposição porto-caval e as intervenções endovasculares radiológicas podem resolver a obstrução venosa em recetores de transplante hepático. Curiosamente, as taxas de sobrevivência dos doentes com TVP a 1 e 5 anos após a TH são iguais [135]. Uma trombose isolada da veia porta não constitui uma contraindicação cirúrgica, se for usado um anticoagulante para evitar a extensão do trombo. Contudo, em alguns casos, uma trombose de todo o sistema porta (incluindo veia porta, veia mesentérica superior, veia esplénica) pode constituir uma contraindicação para TH.

A avaliação da anatomia da árvore biliar é particularmente importante em doentes que serão submetidos a TH de um dador vivo, podendo ser realizada de forma não invasiva, com tomografia de ressonância magnética ou com colangiopancreatografia por ressonância magnética, ou de forma invasiva, com colangiopancreatografia retrógrada endoscópica.

É obrigatória a realização de consultas de cirurgia geral e de anestesia no final do processo de avaliação, de modo a analisar os riscos operativos e pós-operativos.

Recomendações:

- É obrigatória a avaliação anatómica do recetor com uma tomografia computadorizada com contraste intravenoso de três fases (**Grade II-3**)
- A presença da trombose da veia porta não constitui uma contraindicação para TH. Contudo, se a trombose se expandir para todo o sistema porto-mesentérico (Yerdel, fase IV), a TH pode não ser viável (**Grade II-3**)

Rastreio de lesões neoplásicas

Um historial de cancro já tratado não deve desclassificar os candidatos para TH. Em conformidade, a sobrevivência e o risco de recidiva a 1, 5 e 10 anos no âmbito de um tratamento imunossupressor a longo prazo devem ser avaliados, caso a caso, com um oncologista. A prática comum é a de considerar o doente adequado para TH se o risco de recidiva for estimado como inferior a 10%. Sobretudo, geralmente é necessário um intervalo de 5 anos sem recidiva para excluir a potencial recidiva, mas este pode variar

consideravelmente com o tipo de neoplasia. Contudo, até à data não foram publicados dados consistentes sobre o manejo ideal de doentes candidatos a TH que tenham uma neoplasia extra-hepática anterior.

O rastreio de lesões neoplásicas deve ser sempre realizado, durante a avaliação do doente para TH, tendo em conta a idade, o sexo, o consumo de álcool e de tabaco do recetor.

O rastreio de cancro colorretal é obrigatório para candidatos com idades superiores a 50 anos. Se a realização de uma colonoscopia com anestesia geral for demasiado arriscada, a colonografia por TAC pode ser vista como uma alternativa, embora a sua utilidade em doentes cirróticos com ascites nunca tenha sido demonstrada. A procura de neoplasia pulmonar, ouvidos-nariz-garganta, estomatologia, esofágica e bexiga é obrigatória em casos de dependência de álcool e tabaco. Recomenda-se a realização de um exame de ouvidos-nariz-garganta associado a uma nasofibrosopia, um exame da cavidade oral, e de uma endoscopia gastrointestinal. A endoscopia gastrointestinal superior é realizada, de forma geral, em todos os candidatos, para efeitos de rastreio de cancro e de avaliação da presença de varizes esofágicas e gástricas.

As mulheres devem ter acompanhamento ginecológico regular, incluindo o exame de Papanicolau e mamografia, se necessário. O rastreio de doença de próstata deve ser feito de acordo com a indicação do urologista.

A examinação da pele é importante, tendo em conta que os câncros de pele não melanóticos raramente constituem uma contraindicação para TH. O rastreio especial para neoplasia hepática baseia-se nos exames para despiste de metástases no pré-operatório, os quais incluem uma tomografia óssea e um TAC do tórax. Recentemente, a tomografia por emissão de positrões (PET) também tende a ser incluída devido à sua utilidade na deteção de lesões neoplásicas que não seriam detetadas de outra forma [136].

Recomendações:

- O rastreio de lesões neoplásicas deve fazer parte dos testes de TH (**Grade III**)
- A procura de neoplasia pulmonar, ouvidos-nariz-garganta, estomatologia, esofágica e bexiga é indicada em casos de dependência de álcool e tabaco (**Grade II-3**)
- O historial de um cancro tratado não constitui uma contraindicação absoluta para a TH. Um intervalo de 5 anos parece ser um período de tempo razoável entre o tratamento curativo do cancro e a TH, dependendo do tipo e fase do cancro previamente tratado (**Grade III**)

Avaliação social, psiquiatria e dependência

É importante analisar a rede social, as doenças psiquiátricas e a dependência para avaliar a adesão do recetor. Em caso de encefalopatia hepática, os testes neuropsicológicos, o TAC do cérebro ou a ressonância magnética nuclear e a eletroencefalografia podem ajudar a determinar a reversibilidade das condições neuropsiquiátricas. O abuso ativo de drogas ou álcool é considerado uma contraindicação para a TH por vários motivos: o risco de recidiva, o risco de não adesão e o risco de lesões no exerto.

Os doentes dependentes de opiáceos que demonstrem uma abstinência estável, mantida através de metadona, são, geralmente, bons candidatos para TH e apresentam taxas de recaída reduzidas [137]. Contudo, não existem evidências conclusivas que mostrem que os doentes com insuficiência hepática terminal que utilizem metadona têm piores resultados após a transplantação em comparação com doentes que não utilizem metadona. Sobretudo, quase

um terço dos centros de transplante hepático nos EUA exige que os doentes já estejam desabitados de metadona antes de poderem ser elegíveis para TH [138].

Os métodos atuais de rastreio de toxicologia podem fornecer um resultado positivo no rastreio de canabinoides até dois meses após a última utilização por parte do doente. Os doentes com resultados positivos no teste de consumo de marijuana apresentaram taxas de sobrevida semelhantes aos que tiveram resultados negativos no teste. A questão de se os doentes que utilizam regularmente marijuana devem ser excluídos da lista de espera continua a ser uma questão controversa [139,140]. Numa pesquisa recente entre 102 centros de transplante hepático para adultos nos EUA, 46,7% dos centros considerou o consumo diário de marijuana uma contraindicação absoluta, ao passo que 43% considerou uma contraindicação relativa e 10,3% não considerou uma contraindicação [141].

Quando os doentes com desordens de abuso de várias substâncias são submetidos a TH, a taxa de recidiva é quase de 27%, mas isso não parece influenciar a taxa de sobrevida pós-transplante [142].

As taxas de consumo de tabaco pré- e pós-transplante são elevadas e causam morbidade e mortalidade significativas devido a eventos cardiovasculares [143], maior incidência de trombose arterial hepática [144] e maior incidência de neoplasias, como as orofaríngeas [145]. Por conseguinte, o parar de fumar deve ser obrigatório para todos os candidatos a transplante.

Recomendações:

- Deve ser realizada uma avaliação social, psicológica e, quando indicado, psiquiátrica para avaliar a adesão do recetor e os potenciais fatores de risco de não adesão após a TH (**Grade III**)
- Os doentes dependentes de opiáceos que demonstrem uma abstinência estável, mantida através de metadona, não devem ser excluídos da avaliação para TH (**Grade II-2**)
- Deve ser obrigatório parar de fumar para todos os candidatos a transplante (**Grade III**)

Doação de órgãos

Doação de órgãos

Sistemas de consentimento

Na UE, os órgãos não podem ser obtidos sem o consentimento dos dadores e/ou respetivos familiares. Contudo, o estabelecimento de consentimento difere entre os Estados-Membros. A legislação nacional prevê, geralmente, que os cidadãos (dadores ou familiares) possam optar pela «inclusão» (consentimento explícito) ou «exclusão» em termos de doação (consentimento presumido). Também existem soluções mistas, com ou sem bases de dados centrais que registam os desejos expressos dos cidadãos. O estudo ACTOR descobriu que a maioria dos países europeus opta pela «exclusão», ou seja, sistemas de consentimento presumido segundo os quais não é necessário consentimento explícito para que uma pessoa se torne dador em potencial. Na prática, e na ausência de tal consentimento explícito, a maioria das leis requer que o familiar mais próximo do falecido autorize a remoção de órgãos post-mortem. Embora, até à data, a maioria dos países europeus adote leis de transplante com base no princípio de consentimento presumido, a aplicação prática da legislação nacional, especialmente no que diz respeito ao papel do parente mais próximo em contestar ou consentir a doação de órgãos, varia consideravelmente entre países, regiões, hospitais e, inclusive, entre requerentes individuais, e, por conseguinte, pode ter impacto sobre a eficiência final das

leis nacionais. Independentemente do sistema de consentimento, a opinião de familiares ou do «familiar mais próximo» é quase sempre solicitada e respeitada em quase todos os países europeus.

A combinação de legislação, potencial de dadores clinicamente adequados, investimentos nos cuidados de saúde e em infraestruturas, educação, atitudes públicas, cultura e religião pode desempenhar um papel na determinação do número de dadores de órgãos falecidos num país ou numa região. Contudo, os números de doações na área europeia de transplantes parecem mostrar um efeito bastante direto das medidas legislativas: as taxas de doação por milhão de população são quase o dobro na Áustria e na Bélgica (consentimento presumido) em comparação com as taxas na Alemanha e nos Países Baixos [146].

Doação por falecimento e em vida

Também é decisão dos Estados-Membros a organização dos respetivos sistemas de transplante com base apenas em doações por falecimento ou se também incentivam as doações em vida. Embora a doação por falecimento esteja bastante desenvolvida em vários países do Sul da Europa, alguns países do Norte da Europa encontram-se numa fase mais avançada em termos de doação em vida.

Morte cerebral e a morte por paragem cardiorrespiratória. Pode também ser estabelecida uma outra distinção entre tipos diferentes de doação por falecimento que são permitidos e organizados num país. A doação após a morte cerebral (DBD) é o tipo mais comum de doação por falecimento, enquanto a doação após morte por paragem cardiorrespiratória (DCD) é cada vez mais usada como fonte adicional de órgãos para transplantação. Estes dois tipos de doação por falecimento levantam diferentes questões éticas e requerem estruturas organizacionais diferentes.

Acordos bilaterais e multilaterais. Alguns países decidiram participar em «organizações europeias de intercâmbio de órgãos» multilaterais, como a Eurotransplant (Áustria, Bélgica, Croácia, Alemanha, Hungria, Luxemburgo, Países Baixos e Eslovénia) ou a Scandiatransplant (Suécia, Finlândia, Dinamarca, Noruega e Islândia) e gerir as listas de espera e os critérios de atribuição (no mínimo, parcialmente) em conjunto. A recém-criada Aliança do Sul para transplantação prevê uma colaboração similar. Alguns países já celebraram acordos bilaterais para o intercâmbio de órgãos, por exemplo, apenas com incidência sobre o intercâmbio de um tipo específico de órgão com um país vizinho. Os exemplos incluem:

- Itália e Malta, 2008–2010: 20 órgãos (rim, coração, fígado, fígado dividido) de Malta foram transplantados em Itália.
- Espanha e Portugal, 2009: Portugal disponibilizou 41 órgãos a Espanha.

Este intercâmbio de órgãos tem, para ser totalmente operacional, de ser suportado por um amplo conjunto de acordos organizacionais e práticos, com o objetivo de assegurar a conformidade com o Artigo 3(2) c) da Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia e excluindo qualquer risco de tráfico de órgãos.

Listas de espera. A gestão das listas de espera é uma competência nacional (a qual pode ser parcialmente delegada e cogerida com uma «organização europeia de intercâmbio de órgãos»). Esta inclui a definição de critérios para colocar doentes na lista ou para excluir doentes de uma lista de espera. As listas são geralmente específicas aos tipos de órgão e transplante necessários (rim, fígado, pulmão, coração, pâncreas, intestino delgado, transplantes combinados) e também são específicas para transplantes pediátricos.

Efeito indireto da legislação sobre a matéria de transplantação. Alguna legislação teve um efeito indireto, mas significativo, sobre a TH, como, por exemplo, a lei que limita a venda sem receita médica de embalagens de grande dimensão de paracetamol, em vigor no Reino Unido desde setembro de 1998. Tal deveu-se ao elevado número de pessoas que tomava doses excessivas de paracetamol e aos números cada vez mais elevados de mortes e transplantes hepáticos devido a hepatotoxicidade induzida por paracetamol. Esta legislação entrou em vigor após as recomendações da agência governamental do Reino Unido, atualmente designada Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, e limitou a dimensão das embalagens de paracetamol a um máximo de 32 comprimidos, nas farmácias, e de 16 comprimidos, para venda em locais que não farmácias.

Estas medidas foram seguidas por reduções mantidas significativas nas mortes por consumo excessivo de paracetamol, com alguns dados Reveladores de de menos inscrições para transplante em unidades hepáticas durante os 11 anos posteriores à legislação [147].

No futuro, pode esperar-se um efeito semelhante mas muito mais amplificado, como consequência da legislação sobre o financiamento de novos agentes antivíricos de ação direta (DAA) contra a hepatite C. DAA mais recentes com regimes de dosagem simplificados e/ou toxicidade mínima que, quando usados em conjunto, têm o potencial para provocar a eliminação viral na maioria, se não na totalidade, de doentes com VHC submetidos a tratamento. Esta é uma área de desenvolvimento vertiginoso de ciências básicas e clínicas, mas os custos de DAA são atualmente proibitivos para o financiamento do tratamento em larga escala. A consequência de uma quase erradicação do VHC na Europa, durante as próximas décadas, é a de uma redução significativa de doentes que necessitem de um transplante hepático por motivos de VHC e CHC no futuro.

Atribuição de órgãos

Atribuição de fígado na Europa

Os dados sobre a atividade de TH na Europa são reunidos pelo ELTR [40], o qual é um serviço da Associação Europeia de Transplantação de Fígado e do Intestino (ELITA), com os seguintes objetivos:

- Registo de todos os procedimentos de TH na Europa.
- Ligação entre os centros de transplante hepático europeus.
- Uso científico e publicações.

Entre 1968 e dezembro de 2012, o ELTR reuniu dados sobre 112.554 procedimentos de transplante hepático em 153 centros de 27 países europeus.

Na Europa, as atividades de TH e as taxas de doação de órgãos variam nos diferentes países e regiões, o que reflete a existência de diferentes sistemas e organizações de atribuição de órgãos. Também existem mais diferenças em termos de legislação, taxas de doação de órgãos, indicações para TH e tradições no exercício de medicina em diferentes países e regiões da Europa.

Não existem regras ou sistemas uniformes para a atribuição de órgãos na Europa ou na União Europeia. Existem várias organizações de intercâmbio de órgãos para diferentes países e áreas geográficas, incluindo:

- Organización Nacional de Trasplantes (ONT) em Espanha.
- NHS Blood & Transplant (NHSBT) para o Reino Unido e Irlanda.
- Scandiatransplant (Suécia, Noruega, Finlândia, Dinamarca e Islândia).

- Eurotransplant (Áustria, Bélgica, Croácia, Alemanha, Hungria, Luxemburgo, Países Baixos e Eslovénia) para uma população total superior a 112 milhões.
- Centro Nazionale Trapianti (CNT) em Itália.
- Agence de la biomédecine em França.

A maioria das organizações possui regras semelhantes com um grupo prioritário urgente que inclui insuficiência hepática aguda e retransplantação precoce após não funcionamento primário (PNF), bem como artéria hepática ou TVP. Também existem semelhanças de atribuição para crianças e regras que favorecem a divisão dos melhores enxertos de fígado. Existem, contudo, diferenças importantes. A atribuição de órgãos pode ser direcionada para o doente, como no caso dos EUA e em alguns países europeus, ou direcionada para o centro, tal como ocorre em outros países europeus, incluindo o Reino Unido, Espanha e Scandiatransplant. Existe uma maior colaboração entre as organizações de recolha de órgãos.

ONT – Espanha. A atividade de transplante hepático teve início em Espanha, em 1984, e regista uma atividade média de mais de 1.000 transplantes hepáticos realizados anualmente [148]. Existem 25 equipas de transplante hepático, das quais quatro são pediátricas. A ONT fornece apoio essencial para a colheita de órgãos, apoio para alocação e gestão da lista de espera a nível nacional [149]. A Espanha tem uma das taxas de doação de órgãos mais elevada do mundo graças à excelente organização de deteção de dadores e colheita de órgãos, a qual é muitas vezes mencionada como o modelo espanhol. Em 2013, a taxa de doação de órgãos por falecimento atingiu os 35,12 dadores por milhão de população [148]. A ONT estabeleceu uma estratégia abrangente e de grande escala para atingir e manter uma melhoria importante na doação e transplantação em Espanha [150].

A atribuição de fígados em Espanha é direcionada para os centros, pois todos os órgãos disponíveis são encaminhados para o gabinete de coordenação nacional.

É concedida prioridade nacional às emergências hepáticas. Os fígados são atribuídos sequencialmente ao hospital, à cidade ou à região, na tentativa de reduzir o tempo de isquemia fria. A decisão sobre a compatibilidade de dador-recetor é tomada pela equipa de transplante da unidade recetora, com o auxílio das recomendações de orientação consensuais desenvolvidas com a ajuda da Sociedade Espanhola de Transplante hepático [151–153].

A TH de emergência em Espanha é considerada em duas situações: 1) insuficiência hepática aguda, na ausência de qualquer doença hepática anterior; ou 2) retransplantação no período de sete dias após a transplantação (até 30 dias em recetores pediátricos).

A remoção de candidatos da lista de espera de transplante hepático em Espanha não mudou nos últimos cinco anos, com uma lista de espera que varia entre 103 a 124 dias.

NHSBT – Reino Unido. HRecentemente, foi criado um grupo de trabalho de doação de órgãos, no Reino Unido, para melhorar as taxas reduzidas de doação. As recomendações do grupo de trabalho foram implementadas, seguindo-se um aumento no número de DBD de 7% nos últimos 4 anos. Desde 2007, o número de DCD têm aumentado rapidamente em 118%. O número total de dadores cadáveres de órgãos atingiu um total recorde de 1.320 em 2013. Destes, 780 sofreram DBD e 540 sofreram DCD [154].

Em 2013, foram realizados 871 transplantes hepáticos. Existem sete unidades de transplante no Reino Unido. Três das quais também têm um programa de transplante hepático pediátrico. Em abril de 2014, estavam inscritos 512 doentes na lista de espera para

transplante hepático. Atualmente, em média, os doentes adultos esperam 142 dias por um transplante hepático, enquanto os doentes pediátricos esperam, em média, 78 dias.

Os principais intervenientes na regulação da doação, da atribuição e da transplantação de órgãos no Reino Unido incluem a NHSBT, uma autoridade sanitária especial do Serviço Nacional de Saúde (NHS) e da Human Tissue Authority (HTA). Esta última é um observador independente que protege a confiança do público através do licenciamento e da fiscalização de organizações que armazenam e utilizam tecidos para transplantação e outros fins. A atribuição de fígados no Reino Unido é direcionada para os centros, embora exista um plano para mudar o sistema para um esquema de atribuição nacional direcionado para o doente. As zonas de doação são atribuídas a cada centro com base no número de novos registos de potenciais candidatos para corresponder à dimensão da lista de espera do centro. Se o órgão for recusado, este será disponibilizado, de acordo com um sistema de rotação, ao segundo centro em espera, em conformidade com a sequência de atribuição de fígados.

A prioridade de atribuição em cada centro é decidida numa reunião multidisciplinar, a qual inclui profissionais de transplantes hepáticos, de acordo com um sistema de priorização com base no UKELD.

Existem nove categorias de doentes adequados para colocação na lista nacional superurgente, e estes são divididos em consumidores de dose excessiva de paracetamol e não consumidores de dose excessiva de paracetamol [155].

Resumindo, para doadores de fígado adultos (idade >16 anos ou peso >35 kg) e pediátricos (idade <16 anos ou peso <35 kg), a sequência para a atribuição de enxertos hepáticos é semelhante e ocorre da seguinte maneira:

- Lista superurgente.
- Recetores adultos de combinação de fígado e intestino delgado.
- Doentes com hepatoblastoma.
- Centro de recolha de zona designada.
- Outros centros de transplante hepático designados no Reino Unido e Irlanda.
- Centros de recolha para adultos de zona designada.

Scandiatransplant. A Scandiatransplant é uma colaboração de todos os centros de transplante de órgãos nos países nórdicos – Suécia, Noruega, Finlândia, Dinamarca e Islândia. Atualmente, existem cinco centros de transplante hepático na Scandiatransplant (dois na Suécia e um em cada um dos outros países nórdicos, com a exceção da Islândia). Em 2013, de um total de 421 doadores cadáveres efetivos, foram realizados 362 transplantes hepáticos na rede Scandiatransplant [156,157].

Não existe lista de espera comum na Escandinávia. É usada a atribuição direcionada para o centro e cada centro de transplante possui a sua própria lista de espera e o direito de realizar o transplante de fígados recolhidos numa área geográfica definida. As pontuações MELD e/ou Child-Pugh são utilizadas em conjunto com parâmetros clínicos e não clínicos (por exemplo, tempo de espera) para a seleção de doentes a receberem o transplante. Os doentes com insuficiência hepática aguda (estado urgente) têm prioridade para receberem um fígado do próximo dador por falecimento disponível na região da Scandiatransplant durante 72 horas. O estado de urgência elevada baseia-se apenas no diagnóstico e no estado clínico. Todos os fígados que forem recebidos por estado urgente ou como solicitação têm de ser retribuídos ao centro de proveniência num período de 6 meses.

O estatuto de urgência elevada também se aplica a doentes que

necessitem de uma retransplantação aguda no período de 14 dias após o transplante devido a PNF, artéria hepática ou TVP.

As TH pediátricas representam 5% de todas as TH realizadas na Escandinávia. Em 2011, foi elaborada uma lista de espera comum para doentes pediátricos que necessitem de um enxerto hepático do segmento lateral esquerdo, de forma a melhorar a disponibilidade de órgãos para crianças.

A doação por DCD não é praticada entre os países que constituem a Scandiatransplant, exceto na Noruega.

Eurotransplant. BA Eurotransplant é a responsável pela atribuição de órgãos de dadores em oito países europeus: Áustria, Bélgica, Croácia, Alemanha, Hungria, Luxemburgo, Países Baixos e Eslovénia. Este quadro de cooperação internacional inclui todos os hospitais dadores e de transplante e os laboratórios para a determinação dos grupos tecidulares. Na Eurotransplant, a atribuição é regida pelas diferentes leis nacionais sobre transplantação, o que produz um algoritmo de atribuição padrão; o Eurotransplant Liver Allocation System (ELAS), baseado em critérios médicos e logísticos com modificações de acordo com as diferentes leis nacionais [158].

O sistema de atribuição para TH na Eurotransplant foi alterado em 2006 em termos da escolha de recetores, passando de uma atribuição baseada no tempo de espera para um sistema com base na urgência, através de uma pontuação MELD.

A atribuição direcionada para o doente de acordo com MELD está em vigor em quatro países da Eurotransplant (Alemanha, Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo), enquanto na Áustria, Eslovénia e Croácia está em vigor um sistema de atribuição direcionado para o centro. Na lista de compatibilidade da Eurotransplant, todos os doentes têm de estar registados consoante o MELD laboratorial, o qual deve ser atualizado pelos centros de transplante a intervalos agendados. Nos doentes cuja gravidade da doença não esteja corretamente espelhada no MELD laboratorial pode ser solicitado um MELD excecional. Algumas doenças foram identificados como exceções e estão incluídas numa lista específica de cada país.

Além da atribuição a recetores selecionados, algumas categorias de urgência na Eurotransplant recebem prioridade com base na respetiva urgência médica:

1. Urgência elevada, a qual é a prioridade mais elevada internacionalmente.
2. Combinação de órgãos aprovada, tratando-se de um transplante hepático de vários órgãos, com a exceção de fígado e rim.

O estado de urgência apenas é concedido após aprovação da Eurotransplant, e os doentes nestas categorias são classificados de acordo com o tempo passado na urgência atual [159]. Um sistema de «reembolso» garante que é disponibilizado ao centro dador o próximo fígado disponível do mesmo grupo sanguíneo.

Ao contrário dos recetores adultos classificados de acordo com a pontuação MELD, os recetores pediátricos recebem, automaticamente, um equivalente ao MELD pediátrico inicial, consoante a idade, o qual é atualizado a cada 90 dias até à transplantação.

Em conclusão, são usados sistemas diferentes, variando entre o direcionado para o centro e o direcionado para o doente. Alguns sistemas são elaborados utilizando regras rigorosas com base em pontos e pontuações, enquanto outros baseiam-se no discernimento clínico do cirurgião de transplante responsável. A diversidade atual faz com que, num futuro breve, a elaboração de um sistema de atribuição de órgãos uniforme na Europa seja improvável.

Dadores com critérios alargados

O sucesso da TH resultou numa procura crescente por enxertos transplantáveis. A discrepância entre a oferta e a procura e o aumento da morbidade e mortalidade de doentes na lista de espera resultou numa busca de alternativas ao grupo padrão de órgãos por DBD. Nos últimos 20 anos, as listas de espera pediátricas foram reduzidas com êxito devido à introdução de TH segmentada, incluindo TH reduzida/dividida e TH de dador vivo (LDLT). Estas técnicas apenas aumentaram o grupo de órgãos disponível para adultos no mundo Ocidental em níveis marginais. A fonte de órgãos mais imediata capaz de aumentar o grupo de dadores é a de dadores com critérios alargados (ECD), também denominados dadores marginais. Estes, embora não universalmente definidos, incluem uma ampla gama de dadores com características desfavoráveis, historicamente associadas a enxertos de menor qualidade e a taxas de sobrevida de doentes reduzidas. Estas características incluem idade avançada, esteatose, hipernatremia, DCD e outras. A DCD está associada a lesões de isquemia-reperusão graves, as quais são responsáveis pela PNF ou pela função tardia do enxerto e por isquemia biliar. Contudo, se forem cuidadosamente selecionados e associados a receptores adequados, os fígados de dadores em DCD podem ser usados em segurança e de forma eficaz [160].

Foram elaboradas pontuações para quantificar o risco de insuficiência do enxerto de dadores ECD, incluindo o índice de risco do dador (DRI) e, mais recentemente, a pontuação de equilíbrio de risco (Balance of Risk – BAR) (ver os capítulos Índice de risco do dador e Equilíbrio do risco).

Têm sido elaborados protocolos para a seleção de fígados de ECD e DCD, de forma a permitir uma utilização mais segura e uma expansão eficaz do grupo de dadores.

Definição de dadores ECD

O enxerto de ECD representa um órgão com características desfavoráveis associadas, com resultados pós-transplante abaixo do ideal que se enquadram em duas categorias principais de risco: função reduzida do enxerto e potencial para transmissão de doenças. Na categoria de função reduzida do enxerto, é possível diferenciar dois grupos, os de DCD e os que não são de DCD.

A definição da Eurotransplant faz referência à definição da categoria da disfunção do enxerto [161]. De acordo com esta definição, os seguintes critérios consideram o dador hepático marginal:

- Idade do dador >65 anos.
- Permanência na UCI com ventilação >7 dias.
- IMC >30.
- Esteatose hepática >40%.
- Sódio sérico >165 mmol/L.
- Transaminases: ALT >105 U/L, AST >90 U/L.
- Bilirrubina sérica >3 mg/dl.

Doação após morte por paragem cardio-respiratória (DCD)

Recentemente, surgiu um interesse renovado em DCD como uma estratégia para aumentar o número de enxertos viáveis e para diminuir a mortalidade na lista de espera. De acordo com o cenário em que ocorre a morte por paragem cardiorrespiratória, é possível classificar a DCD utilizando os critérios de Maastricht [162,163] (Tabela 3). Na Europa, o Reino Unido, os Países Baixos, a Espanha, a Bélgica e a França registam a atividade mais elevada de DCD. A DCD baseia-se na categoria de tipo III na maioria dos países; a DCD de tipo II é predominante em Espanha e em França. A DCD também pode ser dividida em duas categorias principais: controlada (CDCD) e não controlada (UDCD). O processo ético, de avaliação, logístico, as técnicas de colheita e os resultados do transplante variam bastante entre fígados provenientes de situações de DCD controlada e não controlada.

Tabela 3. Categorias de doação após morte por paragem cardiorrespiratória (modificadas de [162,163]).

Categoria	Descrição
Categoria I	Morto à chegada. Os tecidos (córneas, válvulas cardíacas, pele, osso, etc.) podem ser recolhidos em dadores de categoria I ou em qualquer indivíduo que morra num hospital de forma não adequada para a colheita de órgãos sólidos. Como não existem limitações de tempo imediatas para minimizar a lesão do tecido, não é necessário recorrer a uma abordagem de temporização precisa para proceder à colheita do tecido.
Categoria II	Reanimação sem sucesso (RCR). Estes são doentes que sofrem uma paragem cardíaca testemunhada fora do hospital e são submetidos a reanimação cardiopulmonar malsucedida (RCR). Quando a RCR falha num dador de órgãos clinicamente adequado, a doação de órgãos não controlada é uma opção.
Categoria III	A aguardar paragem cardíaca após remoção de cuidados. Com a permissão do dador ou da família do dador, os órgãos podem ser colhidos, após o óbito ser declarado, em doentes com lesões cerebrais irreversíveis ou insuficiência respiratória nos quais o tratamento seja terminado. O óbito é declarado após um período predefinido, geralmente de 5 minutos, desde a paragem cardiorrespiratória.
Categoria IV	Paragem cardíaca após morte cerebral. Um dador autorizador em morte cerebral raramente sofre uma paragem cardíaca antes da colheita de órgãos agendada. Os dadores de tal categoria IV devem proceder como no caso de uma colheita normal de vários órgãos – se esta já tiver começado – ou devem ser tratados como dadores de categoria III, conforme adequado para as circunstâncias da paragem cardíaca.
Categoria V	Paragem cardíaca em doente de hospital. Adicionada em 2000, esta categoria é constituída por dadores de categoria II provenientes do próprio hospital. A distinção permite um melhor acompanhamento dos resultados.

Os dadores controlados (tipo III de Maastricht) são, geralmente, vítimas de lesões cerebrais catastróficas de diversas etiologias, consideradas incompatíveis com uma recuperação significativa, mas cuja condição não corresponde aos critérios formais de morte cerebral e cuja função cardiopulmonar cessa antes de os órgãos serem alvo de colheita. O procedimento de remoção de tratamento de suporte de vida (WLST) é planeado pela equipa médica em acordo com a família do doente ferido. É importante realçar que esta decisão sobrepõe-se à e é independente da decisão de realizar a doação. Na categoria III, a paragem cardiorrespiratória é induzida pela WLST e ocorre na UCI ou no bloco operatório. No tipo IV, um dador em morte cerebral sofre uma paragem cardíaca inesperada antes do procedimento de doação, ou este é atrasado após a paragem cardíaca, se assim pretendido pela família, por motivos religiosos ou culturais.

A CDCD ocorre na presença de equipas de colheita de órgãos e limita a lesão isquémica associada à morte. O processo de morte em DCD de tipo III, contudo, pode ser associado a um período agónico prolongado de hipotensão e/ou hipoxia, as quais são, em última análise, responsáveis pela lesão isquémica que pode impedir a doação de órgãos, ou podem ser responsáveis pela disfunção do enxerto ou pelo não funcionamento do órgão transplantado. Deste modo, é fundamental que reconheçamos a ausência total de fluxo sanguíneo arterial e portal no fígado muito antes da paragem cardiorrespiratória [164].

A UDCD ocorre após a paragem cardíaca inesperada de um doente; por motivos logísticos e devido ao grau associado de lesão isquémica, apenas as mortes que ocorrem num centro com equipas e trajetos de colheita de órgãos estabelecidas são adequadas para a doação de enxertos hepáticos (categoria II). É possível superar alguns destes desafios logísticos, encaminhando recursos de cuidados médicos intensivos para fora do hospital. Em Madrid e Barcelona, uma rede de equipas móveis de UCI é destacada para doentes em paragem cardíaca fora do hospital. O efeito posterior é a maximização das taxas de UDCD.

Vários grupos comunicaram excelentes resultados com o uso de enxertos de CDCD para TH. Neste sentido, as taxas de sobrevivência de enxertos a 1 e 3 anos são de 80% e 70%. Quanto ao desenvolvimento de estenoses biliares intra-hepáticos, também definidos como lesões biliares do tipo isquémico (ITBL) ou colangiopatia isquémica (IC), os grupos com especialização específica, incluindo o King's College Hospital, em Londres, comunicaram uma taxa de ITBL inferior a 3%. Importa salientar que não se trata de uma fonte de enxertos apenas fiável para a população adulta. Na população pediátrica, na qual a escassez de enxertos é ainda maior do que entre adultos, os enxertos de CDCD obtêm excelentes resultados. Os resultados dos programas de UDCD também são excelentes. Com um seguimento mediano entre 20 e 34 meses, os grupos espanhóis comunicaram taxas de sobrevivência do enxerto e de doentes entre 70% e 87,5%, com taxas de PNF e ITBL de, aproximadamente, 10%. Os enxertos obtidos em DCD não são ideais. A comparação de sobrevivência do enxerto e do doente com DBD padrão mostra, geralmente, um desempenho inferior. Contudo, com base na intenção de tratar, a DCD pode apresentar melhores resultados comparativos com enxertos de DBD, dado poder existir uma vantagem na aceitação de um fígado DCD, para um transplante precoce, em vez de deteriorar e, possivelmente, morrer à espera de um órgão de DBD.

Em acréscimo, os recetores de enxertos de DCD apresentam taxas de mortalidade comparáveis com outros preditores de risco aceites e de mais reconhecidos, como idade avançada, hepatite C ou CHC, em recetores e dadores de idade mais avançada. Como recentemente sugerido, a combinação de enxertos de DCD com estes fatores de risco deve ser cuidadosamente ponderada, pois pode criar um risco inaceitável. Por esta razão, os médicos não devem excluir a hipótese de usar enxertos de DCD. Talvez o ambiente ideal para um enxerto de DCD seja um recetor de baixo risco. A neoplasia parece ser uma boa indicação, pois o risco de sair dos critérios de CHC na lista de espera pode ultrapassar o peso de receber um enxerto de uma situação de DCD. Em conclusão, os programas controlado e não controlado têm um enorme potencial para aumentar claramente o grupo de dadores para as populações adulta e pediátrica. Os avanços futuros nas áreas de recirculação do dador in situ e perfusão ex situ não só adicionarão mas também salvarão enxertos. O processo para obter um consentimento válido é provavelmente o requisito legal mais importante associado a programas de DCD. Neste sentido, a legislação pode ser baseada no princípio de exclusão (consentimento presumido) ou de inclusão (consentimento explícito). De um ponto de vista ético, podem surgir dois problemas nos programas de UDCD e CDCD. No primeiro grupo, existe a necessidade urgente de iniciar a preservação para assegurar a viabilidade do órgão. Isso ocorre, geralmente, quando a família não está presente. Num sistema de exclusão, o familiar mais próximo tem o direito de contestar a doação de órgãos, mesmo quando o próprio falecido não tiver rejeitado a opção. Num sistema de inclusão, a família pode decidir a doação quando o falecido não tiver feito uma escolha. De um ponto de vista legal, tal significa que quando o familiar mais próximo não estiver disponível para consentir ou contestar, não existe base legal para iniciar as manobras e

os órgãos serão perdidos. Um exemplo ideal de uma via legal para ganhar tempo suficiente para obter o consentimento adequado e para evitar conflitos desnecessários pode ser o proposto pela legislação holandesa: «As medidas necessárias para manter o órgão em condições adequadas para a transplantação podem ser implementadas após a morte, desde que o procedimento para a obtenção do consentimento necessário, de acordo com esta lei, não tenha sido concluído».

No grupo CDCD, o conflito ético surge no contexto de decisões relativas a WLST ou no final dos esforços de reanimação. As equipas devem garantir que não existem conflitos de interesse. Por conseguinte, os membros da equipa de transplante não podem estar envolvidos em decisões relacionadas com o prognóstico do doente, com a remoção de suporte de ventilação ou de perfusão do órgão ou com a declaração do óbito.

Não DCD

Os dadores mais idosos que falecem, geralmente, por doença cerebrovascular, costumam ser afetados por várias comorbidades médicas, incluindo diabetes, hipertensão, histórico anterior de neoplasia e obesidade. Esta última condição, agora pandémica no mundo Ocidental, é responsável pela transformação esteatótica de uma grande proporção de fígados de potenciais dadores.

Idade avançada do dador. A utilização de fígados de dadores mais idosos constitui um meio lógico para aumentar o grupo de dadores. Num cenário de não transplante, a função fisiológica do fígado permanece bem preservada durante a vida, sendo esta situação, provavelmente, um resultado da sua capacidade regenerativa própria. Contudo, os doentes transplantados com fígados de dadores mais idosos contemplam um risco mais elevado de desenvolver insuficiência do enxerto e mortalidade devido a uma maior vulnerabilidade a isquemia/reperfusão e a uma menor capacidade regenerativa dos fígados mais idosos [165]. Um outro mecanismo pode ser o peso superior de comorbidades em dadores mais velhos, como hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade, as quais podem originar vasos ateroscleróticos e enxertos esteatóticos. Vários estudos mostram que os fígados de dadores mais idosos estão associados a PNF [166], trombose arterial hepática [167] e lesões de isquemia-reperfusão.

Embora o aumento da idade do dador afete adversamente a taxa de sobrevivência após a TH [168], têm sido utilizados enxertos hepáticos de dadores falecidos selecionados com mais de 70 anos. Embora existam casos de excelentes resultados a curto prazo, o seguimento a longo prazo com dadores septuagenários e octogenários falecidos não apresentou diferenças na taxa de sobrevivência a longo prazo do doente ou do enxerto entre recetores sem hepatite C de fígados provenientes de dadores mais idosos em comparação com dadores mais novos. Em contraste, a taxa de sobrevivência a 7 anos para recetores com VHC de fígados de dadores mais idosos foi inferior a metade do que no caso de recetores sem VHC. A transplantação hepática a partir de dadores septuagenários e octogenários pode obter excelentes taxas de sobrevivência a longo prazo para doentes e enxertos no caso de doentes sem VHC selecionados [169].

Existem evidências consistentes de uma interação entre dadores mais idosos e o estado positivo de VHC do doente que predispõe os doentes a hepatite colestática fibrosante, infeções pós-transplante, insuficiência do enxerto e mortalidade [170].

Enxertos hepáticos de dadores com diabetes. Uma análise retrospectiva da base de dados do Registo Científico de Recetores de Transplantes (2004–2008) (25.413 doentes) indicou que os recetores de dadores com diabetes mellitus registaram piores taxas de sobrevivência do enxerto a 1 e 5 anos do que os recetores de dadores sem diabetes

mellitus, sendo particularmente inferior em receptores de doadores com duração de diabetes mellitus >5 anos. No entanto, em doentes sem infecção de VHC, a utilização de doadores com diabetes mellitus não foi independentemente associada à pior taxa de sobrevida do enxerto pós-transplante. Associar estes doadores com diabetes mellitus a receptores sem VHC pode ser seguro [171].

Enxertos hepáticos esteatóticos. A esteatose hepática é definida como a acumulação de gotículas de gordura nos hepatócitos e está associada a uma variedade de complicações pós-transplante e, em particular, à função reduzida do enxerto. A chave desta disfunção é a lesão de isquemia-reperfusão. A incidência de esteatose no enxerto hepático é de entre 9–26% na população de doadores de fígado [172].

A esteatose é classificada como ligeira (10–30%), moderada (30–60%) ou grave (>60%) [173], mas acredita-se que a esteatose desaparecerá após a TH. Existem dois padrões de esteatose hepática: microvesicular e macrovesicular. A esteatose microvesicular refere-se à acumulação de gotículas minúsculas de lípidos <1 mm, proporcionando um aspeto espumoso do citoplasma, e está associada a condições raras, incluindo a toxicidade dos medicamentos, condição aguda de fígado gordo durante a gravidez e síndrome de Reye. A esteatose macrovesicular é definida pela presença de pequenas a grandes gotículas que podem acabar por ocupar a totalidade do citoplasma. É tipicamente associada ao álcool, a obesidade e a diabetes. As pequenas gotículas de gordura não parecem estar envolvidas com a função reduzida do enxerto. O volume de grandes gotículas de macrosteatose no enxerto hepático está proximalmente ligado à sua adequação para transplantação.

A macrosteatose ligeira (<30% de volume) é considerada adequada para a transplantação. Os fígados com esteatose macrovesicular moderada (30–60%) podem obter resultados aceitáveis em combinações de dador–receptor selecionadas. A macrosteatose grave (>60%) está associada a riscos inaceitáveis de insuficiência do enxerto, lesão renal aguda, complicações biliares e mortalidade [174,175].

Os enxertos hepáticos macrosteatóticos de baixo nível (≤30% de macrosteatose) resultaram numa taxa de sobrevida do enxerto a 5 anos de 60% ou mais até BAR 18, comparável com enxertos não esteatóticos [176]. Os enxertos hepáticos microsteatóticos ou ≤30% macrosteatóticos podem ser usados com segurança até uma pontuação BAR igual ou inferior a 18, mas os enxertos hepáticos com mais de 30% de macrosteatose devem ser usados com ajuste de risco, ou seja, até uma pontuação BAR igual ou inferior a 9. A esteatose microvesicular não exclui a utilização de enxertos.

A evolução atual de máquinas de perfusão normotérmicas extracorpóreas pode permitir, no futuro próximo, a avaliação de enxertos de esteatose moderada e grave antes da implantação. Sobretudo, é previsível a elaboração de protocolos para a remoção de tecido adiposo com base em máquinas de perfusão normotérmicas, de forma a aumentar adicionalmente o grupo de doadores.

Enxertos de doadores AChBc positivos. Um dos esforços atuais para ultrapassar a falta de órgãos baseia-se na utilização de enxertos de doadores com anticorpos para o antígeno do “core” do VHB (anti-HBc). Estes enxertos são comuns em países com alta prevalência de infecção por VHB, como na Ásia e nos países mediterrânicos. Tal ocorre apesar do risco de transmissão de VHB para o receptor após TH [177].

Os enxertos de doadores AChBc positivos apresentam melhores resultados quando transplantados para receptores AgHBs positivos do que receptores AgHBs negativos. Estas conclusões sugerem que o estado de AChBc positivo dos doadores requer estratégias de atri-

buição mais rigorosas.

Os doadores hepáticos anti-HBc positivos têm, várias vezes, uma infecção de VHB oculta, ou seja, ADN do VHB sérico e/ou do fígado persistente sem evidências serológicas de infecção de VHB ativa, de forma que a replicação viral possa vir a aumentar com a utilização de imunossupressão pós-transplante e, em particular, com corticosteroides. Os enxertos hepáticos de doadores anti-HBc positivos são, atualmente, a fonte principal de infecção por VHB *de novo* após a TH [178]. Muitos centros usam, agora, enxertos de doadores anti-HBc positivos para receptores AgHBs negativos. Visto a probabilidade de tal infecção de VHB *de novo* ser substancialmente inferior em receptores anti-HBc e/ou anti-HBs positivos, em comparação com receptores não tratados por VHB (15% vs. 48%), é razoável recomendar que os enxertos hepáticos de doadores anti-HBc positivos sejam encaminhados, preferencialmente, para candidatos de transplante hepático expostos ao VHB. A presença de anti-HBs parece servir de proteção contra a infecção de VHB *de novo* e os receptores anti-HBc e anti-HBs positivos podem receber, em segurança, enxertos hepáticos anti-HBc positivos sem profilaxia do VHB pós-transplante (probabilidade de infecção de VHB *de novo* <2%). A vacinação pré-transplante, por si só, não parece ser uma estratégia eficaz, visto a infecção de VHB *de novo* após a TH ter ocorrido em 10% de receptores vacinados com êxito sem profilaxia pós-transplante. Contudo, a vacinação contra o VHB deve ser disponibilizada a todos os doentes não tratados por VHB, no início da evolução da doença hepática crónica sem VHB (ou seja, na fase pré-cirrótica), mesmo sendo necessária profilaxia adicional anti-VHB nos casos de TH com enxertos de doadores anti-HBc positivos.

No caso de ocorrência da infecção por VHB pós-TH *de novo*, é necessário tratamento antivírico, sendo razoável pensar que a eficácia do tratamento é semelhante à recidiva do VHB pós-transplante. Dado o perfil de resistência reduzida da monoterapia a longo prazo com lamivudina e a potência reduzida do adefovir, o entecavir e o tenofovir podem ser agentes de eleição, atualmente, apesar da falta de dados.

Em resumo, os enxertos hepáticos de doadores anti-HBc positivos podem ser usados em segurança, de preferência em receptores AgHBs positivos ou anti-HBc/anti-HBs positivos. Os receptores AgHBs negativos devem receber profilaxia com lamivudina, enquanto os receptores anti-HBc e anti-HBs positivos podem não necessitar de profilaxia de todo [179,180].

Por último, uma série de oito casos de TH com enxertos de doadores AgHBs positivos falecidos em receptores AgHBs positivos mostrou que é viável e pode proporcionar a expansão adicional do grupo de doadores de órgãos com a gestão e monitorização antivírica adequadas [181].

Dadores VHC positivos. A escassez crónica de doadores fez com que fosse necessário considerar os doadores VHC positivos como uma fonte de órgãos alternativa. Embora a utilização de enxertos com resultados positivos de anticorpos de VHC em receptores infetados por VHC seja uma prática comum e geralmente considerada segura [182,183], a TH de enxertos VHC positivos em receptores VHC negativos é evitada. A transplantação de fígados de doadores VHC positivos para receptores VHC positivos não foi associada a uma progressão superior da doença ou a perda do enxerto [184] e apresenta taxas de sobrevida de enxerto e doente semelhantes para receptores VHC positivos que recebam fígados VHC negativos. Pode ocorrer a superinfecção com um genótipo do dador diferente do receptor com todos os genótipos. Os doadores VHC positivos (cujo genótipo possa ser desconhecido aquando da colheita) são frequentemente evitados para candidatos com infecção não do tipo 1, visto existir uma capacidade reduzida de tratar a superinfecção do

genótipo de tipo 1. Contudo, a geração mais recente de DAA pode alterar a recomendação no futuro [185,186].

A utilização de enxertos com resultados positivos de anticorpos de VHC em receptores com coinfeções de VIH e VHC foi associada a taxas de sobrevivência reduzidas do enxerto e do doente [134,187]. Até à data, ainda não foram definidas estratégias ideais para a seleção de dadores e receptores para esta população.

Importa salientar que se descobriu recentemente que os enxertos arteriais e venosos recém-armazenados, provenientes de dadores infetados com VHC e VHB, usados para diferentes tipos de reconstrução vascular durante a TH, são o trajeto de transmissão da infeção desde o dador para receptores não infetados [188]. De forma a evitar estes problemas, a HTA em Inglaterra implementou regras e um registo para evitar o desperdício destas veias. A política da Rede Americana para Colheita e Transplantação de Órgãos (OPTN) foi alterada para evitar o respetivo armazenamento para utilização em receptores que não os receptores do órgão correspondente [189].

Dadores com neoplasia anterior ou atual. PIOs fígados de dadores com histórico anterior de neoplasia podem ser utilizados em determinadas situações, visto as transmissões de tumores dos dadores através de TH serem raras. Entre 1965 e 2003, o Israel Penn International Transplant Tumour Registry registou trinta e oito casos destes.

A transmissão da neoplasia relacionada com o dador através de transplantação do órgão pode ocorrer e é frequentemente uma complicação fatal nos receptores de transplante imunossuprimidos. A aceitação de fígados de dadores com histórico atual ou anterior de cancro é uma decisão difícil para os cirurgiões e doentes.

A neoplasia intracraniana primária apresenta, geralmente, um risco reduzido de disseminação fora do sistema nervoso central, daí o risco relativamente reduzido de transmissão para receptores de transplante [190].

Contudo, existem relatos de casos que descrevem a ocorrência de transmissão da neoplasia de dadores com neoplasia primária do sistema nervoso central. Estes casos são típicos em dadores com tumores malignos de grau elevado e que foram submetidos a cirurgia de redução do volume, radioterapia e intervenções de derivação ventricular-sistémica que comprometam a barreira sangue-cérebro. A recomendação do Conselho da Europa, em 1997, indicava que, embora a utilização de órgãos de dadores com neoplasia primária de grau reduzido fosse segura, os órgãos de potenciais dadores com tumores malignos de grau elevado no sistema nervoso central, especialmente em caso de compromisso da integridade da barreira hemato-encefálica, não devem continuar a ser considerados seguros para transplantação. Em 2003, uma reunião monográfica da ASTS emitiu recomendações sobre o uso de órgãos de doadores com história de neoplasia. O glioblastoma multiforme, em conjunto com melanoma, coriocarcinoma e cancro do pulmão foram considerados contraindicações absolutas para a doação hepática [191].

Uma análise retrospectiva dos dados do registo do Reino Unido mostrou que nenhum dos 448 receptores de órgãos de 177 dadores com neoplasia intracraniana primária desenvolveu um tumor transmitido. Entre os dadores com tumores de grau elevado existiam 23 gliomas de grau IV (glioblastoma multiforme) e nove meduloblastomas. Apesar de o estudo ser animador, continua a existir um risco pequeno, mas inegável, de transmitir cancro de dadores com neoplasia intracraniana primária. O cirurgião deve ter conhecimento de todas as informações relevantes do dador, incluindo a histologia do tumor e o tratamento, incluindo radioterapia e cirurgia. Aquando da colheita do órgão, deve ser realizado um exame rigoroso das cavidades torácicas e abdominais na procura de tu-

Tabela 4. Transmissões infecciosas derivadas do dador de órgãos (adaptação de [513]).

Esperada
Citomegalovírus Vírus de Epstein-Barr VHB VHC <i>Toxoplasma gondii</i> Poliomavírus BK
Vírus inesperados
Vírus Vírus de herpes simples VIH VHB VHC Vírus da hepatite E Vírus linfotrópico da célula-T humana 1 e 2 Gripe A/B Vírus da coriomeningite linfocítica Parvovírus B19 Raiva Vírus da febre do Vale do Nilo
Fungos
<i>Aspergillus spp</i> <i>Candida spp.</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> <i>Zygomycetes (Mucor)</i>
Bactérias*
Gram-negativas: <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Legionella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Veillonella</i> Gram-positivas: <i>Brucella</i> , <i>Enterococcus</i> (por exemplo, <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina), <i>Staphylococcus spp.</i> (por exemplo, <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina), <i>Listeria</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Rickettsia rickettsii</i> (febre das Montanhas Rochosas) <i>Treponema pallidum</i> (sífilis) <i>Borrelia</i> (doença de Lyme)
Parasitas
<i>Babesia microti</i> <i>Balamuthia mandrillaris</i> <i>Malaria spp.</i> <i>Naegleria fowleri</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Schistosoma spp.</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>

*Incluindo infeções Gram-negativas resistentes a diversos medicamentos.

more metastáticos.

Em termos de tumores fora do sistema nervoso central, como mencionado anteriormente, melanoma, coriocarcinoma e cancro do pulmão constituem contraindicações absolutas para a doação. Os tumores mais comuns, como cancro colorretal e cancro da mama, constituem contraindicações absolutas para a doação se em fase avançada (CRC >T3 ou cancro da mama >T1c). A doação de órgãos requer uma análise cuidadosa, consoante a fase exata do tumor e o período de tempo sem doença.

Por último, é fundamental informar os potenciais receptores em relação ao risco pequeno mas inegável de transmissão da neoplasia, bem como sobre a respetiva hipótese de sobrevivência, se optarem por permanecer na lista de espera.

Utilização de enxertos hepáticos de doadores infectados. A transplantação de órgãos não está isenta do risco de infecções microbianas, visto que, ao contrário do princípio de risco «zero» do CDC dos EUA, a filosofia europeia assenta na impossibilidade da eliminação do risco, devendo este ser enquadrado num contexto clínico (Tabela 4). No geral, foi utilizada uma classificação de riscos para avaliar a segurança e a aceitabilidade de doadores de acordo com o tipo de infecção.

Risco inaceitável. Esta classificação inclui a contraindicação absoluta. Um exemplo de um dador com infecções inaceitáveis é um valor positivo de VIH-1 ou VIH-2. Embora se tenham registado progressos importantes no tratamento desta infecção, o que resultou num aumento substancial da taxa de sobrevivência e numa melhoria importante da QdV de doentes com VIH, a ausência de tratamentos definitivos faz com que esta infecção constitua uma contraindicação absoluta para a aceitação de um dador.

Deve aplicar-se o mesmo princípio a todas as infecções sistémicas devido a micro-organismos, como infecções bacterianas resistentes a vários medicamentos ou WNV, para as quais não existe nenhuma opção terapêutica prática. Os doadores com infecções de WNV comprovadas do sistema nervoso central não devem ser considerados elegíveis por causa do risco de transmissão para o recetor [192]. A deteção de IgM ocorre aproximadamente 4 dias após a viremia e a seroconversão em IgG ocorre a aproximadamente 8 dias. Não obstante, a IgM sérica do WNV pode resistir até 500 dias após a infecção aguda. Assim, nem a presença de IgM sérica do WNV nem a respetiva ausência é suficiente para excluir a infecção ativa; a seleção de doadores requer a utilização do teste de ácido nucleico para identificar os doadores com infecção aguda [193]. A transmissão desde doadores infectados para recetores de transplante não ocorreu em todos os casos, e a imunidade pré-existente nos recetores poderá limitar a transmissão. Quando ocorre infecção, a doença sintomática é mais comum entre doentes imunocomprometidos, podendo-se seguir a morbilidade neurológica persistente ou a mortalidade. Atualmente, não existem tratamentos comprovados para o WNV.

No geral, a encefalite, em particular com febre, sem origem documentada, é normalmente associada à transmissão de doenças infecciosas virais. Em muitos casos de transmissão, não existe a suspeita inicial de encefalite no dador. Por conseguinte, a maioria dos especialistas defende que os doadores com encefalite clínica, sem origem comprovada, devem ser evitados [194].

Os doadores com evidências de tuberculose ativa não devem ser considerados para a doação de órgãos; se forem utilizados doadores com infecções de *Mycobacterium tuberculosis* latentes não tratadas, os recetores devem ser tratados de acordo com as recomendações de eficácia recentemente publicadas [195]. A isoniazida parece ser eficaz e a sua hepatotoxicidade ocorre em 6% dos recetores tratados. As infecções de tuberculose derivadas do dador passam a ser sintomáticas, geralmente, menos de 3 meses após a transplantação. É importante realçar que os sintomas, em particular em recetores de fígado, podem ser atípicos e incluir febre, sepsis e enzimas hepáticas elevadas. Se a situação for detetada precocemente, o recetor com tuberculose ativa tem uma melhor hipótese de sobrevivência [196].

Risco mais elevado mas aceitável. Esta classificação inclui casos nos quais os organismos ou as doenças transmissíveis são identificadas durante o processo de avaliação do dador, mas a utilização do órgão é justificada pelo estado de saúde específico do recetor ou pela gravidade do respetivo estado clínico. Em específico, esta categoria inclui os casos nos quais o risco de morte do recetor sem transplantação é superior quando comparado com o risco de transplantação [197]. Um exemplo disto é a utilização de doadores VHC ou AgHBs

positivos em recetores VHC ou VHB negativos.

Embora a transmissão de sífilis a partir de um dador infectado raramente tenha sido observada, o tratamento profilático de recetores que recebem órgãos de doadores com serologia da sífilis positiva previne, de forma geral, a transmissão. Geralmente, os recetores recebem tratamento para sífilis latente tardia (ou seja, 3 doses de penicilina G benzatina intramuscular) (2,4 milhões de unidades) [198]. Os doadores com uma serologia positiva não treponémica (ou seja, reagina de plasma rápido ou teste VDRL) devem ser submetidos a testes de confirmação, mesmo se os resultados ficarem disponíveis só após a transplantação, pois a taxa de falsa positividade entre os doadores de órgãos é elevada [199]. A serologia da sífilis positiva confirmada é considerada um marcador para comportamentos de risco que colocam o dador em maior risco de VIH, VHB e VHC, conforme indicado pelas normas de orientação do serviço de saúde pública dos EUA.

Risco calculado. Esta classificação inclui todos os casos em que, mesmo na presença de doenças transmissíveis, a transplantação seja permitida para recetores com a mesma doença ou com um estatuto serológico de proteção; este risco aplica-se, também, aos doadores com bacteremia comprovada e/ou meningite bacteriana, desde que o dador estivesse a receber um tratamento antimicrobiano definido por um período mínimo de 24–48 horas [197]. Os doadores infectados com VHC ou VHB pertencem a esta categoria (ver secções anteriores).

A transmissão de infecções bacterianas é frequentemente mitigada pelo uso comum de antibióticos perioperatórios. Muito se aprendeu sobre o risco de infecções bacterianas em doadores: os doadores com determinadas infecções bacterianas podem ser usados em segurança, desde que o tratamento adequado seja disponibilizado, tanto ao dador, antes da colheita, e ao recetor, após a transplantação. A informação disponível sugere que os órgãos de um dador com uma bacteremia que recebeu tratamento antibacteriano ativo durante, no mínimo, 48 horas podem ser usados com segurança, desde que se continue o mesmo tratamento antibiótico eficaz nos recetores [200]. Embora a duração ideal do tratamento antimicrobiano no recetor não tenha sido estudada de forma prospetiva, a maioria dos especialistas recomenda o tratamento do recetor com tratamento ativo dirigido contra as bactérias cultivadas durante, no mínimo, 14 dias [200,201]. O dador deve ser avaliado quanto a focos disseminados de infecção, pois isso pode representar um risco superior de transmissão, o qual é especialmente elevado se o órgão a ser colhido tiver evidências de envolvimento. Os dados mais sólidos são provenientes de doadores com meningite bacteriana comprovada que receberam tratamento antimicrobiano eficaz durante, no mínimo, 24 a 48 horas: o risco de transmissão foi excepcionalmente reduzido com o tratamento ativo do dador e do recetor. A infecção em locais que não o fígado ou a árvore biliar (por exemplo, saliva e urina), sem demonstração de infecções disseminadas, não requer, normalmente, o tratamento dos recetores. A bacteremia com organismos virulentos, tais como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, em particular, pode resultar em sepsis pós-transplante precoce ou na formação de aneurisma micótico no local das anastomoses do aloenxerto vascular. O tratamento padrão é a administração de cursos mais longos de tratamento no recetor (por exemplo, duas semanas), caso se saiba que o dador tem bacteremia com um organismo virulento [202].

O EBV é particularmente preocupante devido à respetiva associação à doença linfoproliferativa pós-transplante, especialmente na população pediátrica. Deve ser realizado o rastreio de doadores e recetores, e deve ter-se em consideração a monitorização preventiva em situações de alto risco (ou seja, D+/R-). A redução con-

comitante de imunossupressão é uma das bases do tratamento. A disfunção precoce do enxerto deve solicitar uma avaliação quanto ao envolvimento hepático da doença linfoproliferativa pós-transplante; o surgimento posterior da doença linfoproliferativa pós-transplante é mais provável de ocorrer com a doença disseminada.

Os fígados de doadores seropositivos do parasita *T. cruzi*, responsável pela doença de Chagas, podem ser considerados para transplantação [203]. O parasita *T. cruzi* pode permanecer assintomático durante um período prolongado de tempo após a infecção. Os sintomas incluem febre, muitas vezes associada a uma erupção cutânea dolorosa e eritematosa. Os receptores cujos doadores tenham seropositividade comprovada do parasita *T. cruzi* devem ser rastreados regularmente, após a transplantação, quanto a parasitemia e, se acusarem positivo, devem ser submetidos a tratamento [204]. Os doadores com meningoencefalite *Naegleria* comprovada podem ser utilizados com um risco reduzido de transmissão [205].

Recomendações:

- A utilização de fígados de doadores mais idosos está associada ao maior risco de mortalidade e de perda de enxerto, especialmente em doentes relacionados com o VHC. Contudo, é possível obter excelentes resultados em doentes selecionados (**Grade II-2**)
- A utilização de fígados de doadores com diabetes mellitus pode representar uma boa opção apenas em receptores VHC negativos (**Grade II-3**)
- Os enxertos com microesteatose ou macroesteatose ligeira são considerados adequados para transplantação. Os fígados com esteatose macrovesicular moderada podem obter resultados aceitáveis em combinações de dador-receptor selecionadas. Os enxertos com macroesteatose grave não devem ser utilizados, pois estão associados a maiores riscos de perda de enxerto e mortalidade (**Grade II-2**)
- Os enxertos hepáticos de doadores anti-HBc positivos devem ser encaminhados, preferencialmente, para candidatos de transplante hepático expostos ao VHB. A profilaxia da recidiva do VHB em doentes que receberam um fígado de um dador anti-HBc positivo deve ser iniciada imediatamente após a TH, caso os receptores não possuam anti-HBs. A monoterapia com lamivudina é o tratamento com a melhor relação custo-eficácia (**Grade II-2**)
- O uso de enxertos anti-HCV positivos em receptores com infecção pelo VHC é, geralmente, considerado seguro, ao passo que deve ser evitado em receptores VHC negativos (**Grade II-2**)
- Os fígados de doadores com histórico anterior de neoplasia podem ser utilizados em determinadas situações, de acordo com a localização do tumor e respetiva fase (**Grade II-3**)
- Os doadores com determinadas infecções bacterianas podem ser usados em segurança, desde que o tratamento adequado seja disponibilizado, tanto ao dador, antes da colheita, e ao receptor, após a transplantação. Os fígados de doadores com infecções fúngicas isoladas devem ser usados rotineiramente. Os enxertos de doadores com doença viral ou parasitária devem ser utilizados de acordo com o tipo de infecção e com a gravidade da doença hepática do receptor (**Grade II-3**)

Risco não avaliável. Esta classificação inclui os casos em que o processo de avaliação não permite uma análise de risco adequada para doenças transmissíveis [197]. Os órgãos de doadores infetados com bactérias altamente resistentes (ou seja, *Enterococcus* resistente a vancomicina, *Acinetobacter baumannii*, pneumonia por *Klebsiella* produtora de carbapenemase) raramente foram usados em segurança, e tais hipóteses devem ser debatidas com um médico com experiência em doenças infecciosas, dado o risco elevado de perda de enxerto e mortalidade no caso de transmissão de infecção para o receptor [198].

Olhando para as infecções fúngicas, as mais transmitidas de doadores para receptores incluem espécies de *Candida*, micoses endêmicas (especialmente *Coccidioides immitis*) e *Cryptococcus*. Quando transmitidas, estas micoses são associadas a uma morbidade substancial, em acréscimo à perda frequente de enxerto e/ou doente. A contaminação do órgão durante a colheita e preservação parece ocorrer mais frequentemente do que as transmissões de infecção. As culturas positivas para espécies de *Candida* do fluido de conservação devem ser encaminhadas para tratamento. A maioria dos centros inclui antifúngicos azólicos no respetivo regime pós-transplante de profilaxia. É necessária a dosagem adequada e a monitorização rigorosa dos níveis de medicamentos, visto os azólicos interagirem com os inibidores de calcineurina (ICN) e alvos mamíferos de inibidores de rapamicina [206].

Risco padrão. Esta classificação inclui casos em que o processo de avaliação não identificou uma doença transmissível [197].

Índice de risco dos doadores

Feng *et al.* [207] desenvolveu, em 2006, um DRI com o objetivo de quantificar o efeito de características específicas dos doadores sobre o risco de insuficiência do enxerto pós-transplante. O valor de tais informações é acentuado pelo potencial de salvar vidas e de levantar um risco de vida de todas as decisões de aceitar ou rejeitar uma determinada oportunidade de transplantação. As características do dador que predizem, independentemente, e aumentam, de forma substancial, o risco de insuficiência do enxerto são 5: idade (>40 anos), raça (afro-americano vs. caucasiano), causa de morte (acidentes cardiovasculares, outras, DCD), enxerto hepático parcial/dividido e altura (por diminuição de 10 cm). Existem dois fatores de transplante independentes, tempo de isquemia fria e localização do dador em relação à localização do receptor, que também são substancialmente associados ao risco superior de perda do enxerto. Importa mencionar que o DRI tem a limitação de não incluir a esteatose hepática.

Pontuação de equilíbrio de risco

A pontuação BAR foi calculada em 37.255 doentes na base de dados da UNOS (United Network for Organ Sharing) e identifica os seis preditores mais fortes para a sobrevida do doente pós-transplantação [208]. Os transplantes parciais (TH dividida e de dador vivo), de DCD e os transplantes hepáticos combinados foram excluídos, de forma a reduzir a confusão de variáveis. Os seis preditores mais fortes da sobrevida pós-transporte incluíram: pontuação MELD do receptor, tempo de isquemia fria, idade do receptor e dador, transplantação anterior e dependência de suporte de vida antes da transplantação. Com o aumento dos pontos BAR, a taxa de sobrevida do doente diminui. Contudo, embora a mortalidade aumente linearmente com pontuações mais elevadas de MELD ou SOFT, a mortalidade permanece estável em BAR até 16 e, em seguida, aumenta exponencialmente a BAR 18.

A pontuação BAR parece adequada para definir o limiar de quando o risco da TH é demasiado elevado. Esse limiar foi determinado em 18 pontos de pontuação BAR, correspondendo à soma de vários fatores de risco independentes. Curiosamente, as situações de MELD elevado podem ser equilibradas no sistema BAR ao aceitar apenas uma idade reduzida de dador e receptor e uma isquemia fria reduzida. Em relação à esteatose, os enxertos hepáticos com microesteatose de 30% ou com macroesteatose inferior podem ser usados em segurança até uma pontuação BAR igual ou inferior a 18, mas os enxertos hepáticos com mais de 30% de macroesteatose devem ser usados com ajuste de risco, ou seja, até uma pontuação BAR igual ou inferior a nove [176].

Transplantação do fígado

Diferentes tipos de transplantação do fígado

A escassez de enxertos disponíveis e o amplo número de indicações para TH resultaram na investigação de estratégias alternativas, de forma a obter órgãos para o maior número possível de doentes [209]. Na Europa e nos EUA, o tipo mais comum de TH é o denominado «convencional» ou «padrão», o qual utiliza a totalidade de enxertos hepáticos [40,209]. Contudo, em países asiáticos, nos quais a doação por falecimento escasseia, o tipo mais comum de transplantação é o enxerto parcial de dadores vivos [210].

Transplantação do fígado «convencional» ou «padrão» – Enxertos hepáticos inteiros O enxerto hepático é implantado no quadrante superior direito, no local previamente ocupado pelo fígado doente. A técnica cirúrgica difere consoante a veia cava inferior (VCI) do recetor se encontre preservada ou não. Na maioria dos países, é utilizada a técnica *piggyback*, a qual envolve a preservação da VCI original [211,212]. É realizada a anastomose da VCI supra-hepática do dador para as três veias hepáticas do recetor (Fig. 2), bem como a reconstrução da veia porta e da árvore biliar e da artéria hepática, utilizando a anastomose vaso a vaso entre o aparelho biliar principal do dador e o do recetor [213]. Quando a VCI dos recetores não puder ser preservada, este procedimento cirúrgico envolve a reconstrução vascular com anastomose de ponta a ponta entre a VCI do dador e a VCI infra-hepática e supra-hepática do recetor.

Classificação consoante tipo de dador

Dador em morte cerebral. Trata-se de uma doação de enxerto de um dador que se encontra em morte cerebral.

Doação após morte cardíaca. Trata-se de uma doação de enxerto de um dador que sofreu uma paragem cardíaca irreversível.

Transplantação do fígado em dominó. A indicação mais comum para este tipo de procedimento é a PAF ou doença de Corino de Andrade. Visto a doença envolver órgãos extra-hepáticos e a função hepática ser, contrariamente, absolutamente normal, o fígado do doente com PAF é atribuído a outro doente enquanto o primeiro recebe um órgão de um dador cadáver (efeito dominó) [214]. Uma das condições necessárias para recetores de enxertos hepáticos com PAF de dominó é terem uma idade superior a 55 anos, de forma a ser minimizado o risco de desenvolver a doença. Existem vários aspetos técnicos importantes em relação a este procedimento. Um destes é o de a preservação da VCI no doente com PAF envolver um enxerto que tenha três veias supra-hepáticas separadas que necessitem de cirurgia de banco para a respetiva reconstrução. No dador com PAF, toda a hepatectomia é realizada enquanto se preserva o fornecimento de sangue, embora a ausência de hipertensão portal faça com que seja menos complexa [215].

Transplantação de enxerto parcial

Por vezes, são utilizados enxertos hepáticos parciais. Pode ser necessário proporcionar apoio parcial para necessidades metabólicas devido a uma deficiência metabólica específica ou completa. Neste último caso, um dos principais pré-requisitos é de o volume do enxerto ter de ser suficiente, de forma a ter a capacidade de manter a vida no doente imediatamente após a transplantação. A importância da correlação entre o peso do doente e do enxerto é bem conhecida, conforme determinado pela relação de peso de enxerto-doente. Esta relação deve ser de, no mínimo, 0,8%, o que significa que, para um doente que pese 80 kg, é necessário um enxerto com um peso mínimo de 640 g. Este é um problema associado a doentes com fígado de dador vivo adulto e resolve-se, geralmente, através da utilização do lobo direito para a transplantação [216].

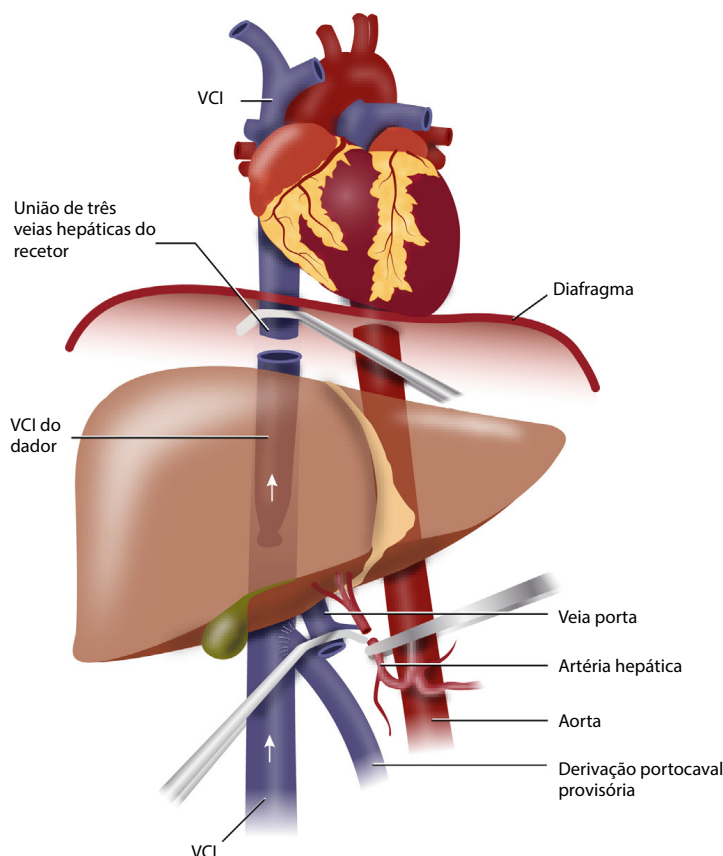


Fig. 2. Transplantação do fígado com técnica *piggyback*. Anastomose da união de três veias hepáticas do recetor com a veia cava inferior do dador

Transplantação do fígado auxiliar. A transplantação auxiliar proporciona, basicamente, uma alternativa em duas situações. A primeira é nos casos de doentes com insuficiência hepática aguda, nos quais é utilizado um enxerto parcial para proporcionar suporte ao fígado doente do doente durante a recuperação deste [217]. Quando o fígado original regressar à sua função normal, o enxerto é removido e a imunossupressão é retirada. O segundo caso é para doentes com desordens metabólicas ou congénitas funcionais que afetem um fígado normal. A implantação de um enxerto parcial, enquanto se preserva o fígado original, permite a correção do distúrbio metabólico, evitando um transplante de fígado completo [218]. Os melhores resultados são obtidos em doentes jovens com insuficiência hepática aguda, principalmente viral ou autoimune [219]. Os resultados mais fracos são obtidos na síndrome de Budd-Chiari e na doença de Wilson [220], embora a hepatite B seja uma indicação controversa, devido ao risco de reinfeção do enxerto [221]. A TH auxiliar pode ser realizada de forma ortotópica ou heterotópica.

TH dividida. Esta alternativa envolve a divisão de um fígado em duas partes e depende de quem são os recetores previstos. Se os recetores que partilharem o enxerto forem um adulto e uma criança, o fígado será dividido num lobo direito que também inclua o segmento IV e num enxerto esquerdo parcial que inclua os segmentos II e III (Fig. 3) [222–224]. Contudo, se o fígado for partilhado por dois adultos, será dividido em dois, o lobo direito (segmentos V ao VIII) e o lobo esquerdo (segmentos I ao IV). O principal ponto determinante para este tipo de transplante é, acima de tudo, o tamanho do lobo esquerdo do recetor, visto que, geralmente, este lobo tem um peso aproximado de 450 g, o que faz com que apenas possa ser implantado em doentes com um peso reduzido (50–55

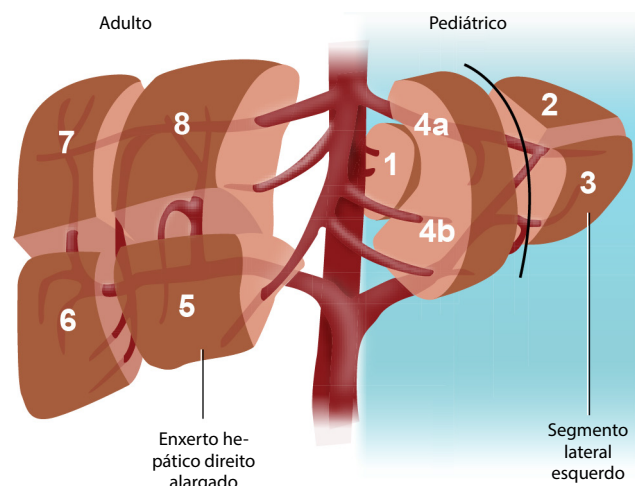


Fig. 3. Transplantação do fígado dividido – adultos e crianças como recetores.

kg) [225,226].

TH de dador vivo. A impossibilidade de transplantar uma criança com um órgão de um dador de tamanho correto originou o desenvolvimento de várias alternativas, uma das quais a utilização dos segmentos II e III de um dador adulto para transplantação numa criança [227]. Nos países asiáticos, nos quais a TH com enxertos de dadores cadáveres é insignificante [210], a utilização de LDLT aumentou gradualmente, culminando no procedimento de doentes adultos receberem enxertos do lobo direito de dadores vivos [228]. Tanaka demonstrou que o procedimento era viável para o recetor, de um ponto de vista clínico, e seguro para o dador [228]. Embora a LDLT tenha sido fortemente impulsionada nos países asiáticos, nos EUA e na Europa Ocidental a prática continua limitada, pouco ultrapassando os 5% do número de transplantes [40].

Em crianças, a doação em vida originou uma redução na mortalidade na lista de espera. Com a melhoria da técnica cirúrgica, vários doentes pediátricos são agora transplantados com enxertos hepáticos divididos de adultos. O estabelecimento de uma única lista de transplantação, em conjunto com a priorização ao abrigo do sistema MELD, faz com que seja difícil realizar este procedimento, o qual se encontra limitado a grupos altamente empenhados [229].

Em adultos, a doação em vida usa, geralmente, o lobo hepático direito do dador, o qual é constituído pelos segmentos V ao VIII.

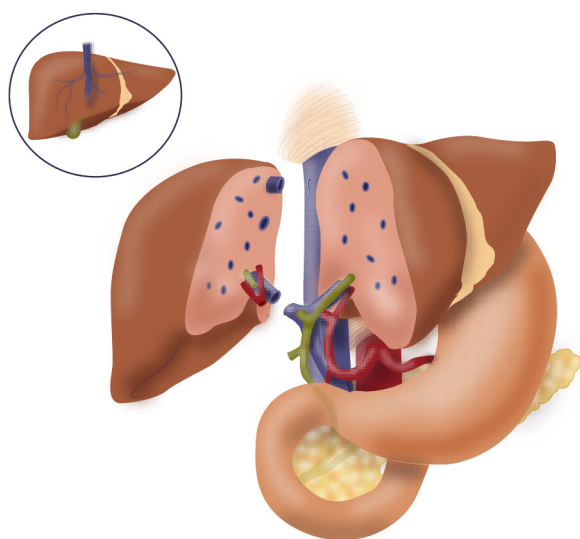


Fig. 4. Transplante hepático de dador vivo.

A hepatectomia direita requer a dissecação meticulosa, na qual a artéria hepática direita, a veia porta direita, o canal biliar direito e a veia supra-hepática direita isolados.

O tamanho do enxerto (Fig. 4) deve ser de, no mínimo, 0,8%, de forma a assegurar a viabilidade do doente e do enxerto [216]. Além das dificuldades técnicas na hepatectomia do dador, existe uma morbilidade significativa que afeta 38% dos dadores e uma taxa de mortalidade estimada em cerca de 0,18% [3]. Sobretudo, o procedimento no recetor também apresenta um desafio, devido ao tamanho das anastomoses, especialmente da artéria e do canal biliar, as quais têm 3 a 4 mm de diâmetro. Não obstante, os resultados são bons e, de momento, semelhantes aos obtidos com enxertos inteiros de dadores cadáveres [3].

A hepatectomia no dador inclui riscos de morbilidade e mortalidade [230]. Aproximadamente um terço dos doentes registam algum tipo de complicação, a maioria das quais de tipo I ou tipo II, de acordo com o sistema de classificação Clavien-Dindo [231]. As fístulas biliares são a complicação mais comum e, geralmente, são geridas de forma conservadora. Alguns dadores têm de ser novamente hospitalizados e, inclusive, ser submetidos a mais cirurgias [230,232].

A taxa de complicação geral, bem como a taxa de complicação Clavien II e IIIa, dos dadores de lobo direito é substancialmente superior em comparação com a de dadores do lobo esquerdo. Sobretudo, os dadores do lobo esquerdo parecem apresentar uma normalização mais rápida dos níveis de bilirrubina sérica e do tempo de protrombina [233].

Por último, embora a mortalidade dos dadores seja muito reduzida, a ideia de que um indivíduo saudável pode perder a vida devido a uma doação de órgão é algo que teve um impacto significativo na mentalidade do mundo Ocidental. Os dados do ELTR foram auditados e incluem todas as complicações mais graves. De momento, este registo considera que o risco de morte é de, aproximadamente, 0,18% (Tabela 5) [3], embora a incidência da morte dos dadores seja, geralmente, considerada como objeto de comunicação por defeito [234].

Sobrevida de enxerto e doente na Europa

Desde 1988, os resultados da TH têm sido bastante positivos e têm melhorado gradualmente durante os últimos anos. A Europa mantém um registo que permite a monitorização contínua da atividade e dos resultados de transplantação [40]. O grande número de indicações é uma consequência destes bons resultados e, por esse motivo, embora a atividade de transplantação tenha aumentado exponencialmente, enfrentamos uma escassez de órgãos que nos obriga a desenvolver novas alternativas.

De momento, após quase 100.000 transplantes, as hipóteses de sobrevida a um ano são de quase 90% e a taxa de sobrevida a 5 anos é de, aproximadamente, 70% [3]. O VHC é o caso determinante mais importante relativamente à sobrevida a longo prazo. A Tabela 6 mostra a probabilidade de sobrevida em relação a diferentes indicações. A esperança de vida de doentes transplantados é excelente, limitada, em grande parte, pela recidiva de doenças como VHC ou CHC [235], e pela ocorrência de efeitos secundários associados à imunossupressão, como o início de diabetes, insuficiência renal crónica, hiperlipidemia, aterosclerose ou neoplasia *de novo* [236]. De momento, o objetivo mais importante é a redução destes problemas a longo prazo, apesar da modificação da imunossupressão, especialmente tendo em consideração que não se vislumbra o advento de tratamentos novos com menores níveis de toxicidade. A possibilidade atual de um tratamento eficaz para VHC significa que, daqui a 10 anos, ocorrerá, provavelmente, uma diminuição no número de indicações devido a complicações relacionadas com

Tabela 5. Transplante hepático de dador vivo vs. transplante hepático de dador cadáver: complicações e mortalidade (1991–2009) – Registo Europeu de Transplantes de Fígado [40].

	Transplante hepático de dador vivo
Número total	3622
LDLT de adultos (%)	65%
Taxa de mortalidade de dadores	0,18%
Taxa de sobrevida do enxerto a 5 anos	69%
Crianças	78%
Adulto	63%
Causas de perda do enxerto	
Complicações técnicas	26%
Infeção	18%
Rejeição	8%
Recidiva de tumor	12%
Complicações gerais	20%
Recidiva de doença sem tumor	4%

VHC (cirrose, CHC, etc.) [237].

Complicações cirúrgicas

Embora as complicações provenientes da cirurgia após a TH tenham sido substancialmente reduzidas, estas continuam a ter um impacto importante durante o curso pós-operativo e na determinação do prognóstico, a curto e a longo prazo.

Complicações vasculares

Complicações arteriais. Existe uma incidência relativamente reduzida de trombose arterial hepática entre 1 e 7%. A ocorrência mais comum é a disfunção do enxerto, o que pode alterar significativamente a sobrevida do enxerto, tendo esta registado números tão baixos como 27,4% a 5 anos [238]. Cerca de 50% dos casos são tratados com novas intervenções e revascularização, enquanto os restantes necessitam de retransplantação [239]. A consequência mais grave a longo prazo é a ocorrência de lesões isquémicas biliares ou IC, as quais, na maioria dos casos, podem levantar a questão da retransplantação.

Complicações venosas. A obstrução do fluxo de saída por estenose da anastomose da VCI, após a TH, é uma complicação rara mas grave, com uma incidência observada de 1-6% e geralmente relacionada com hiperplasia íntima ou fibrose no local anastomótico [240]. A preservação da VCI (técnica *piggyback*) reduziu significativamente a ocorrência de complicações secundárias na estenose anastomótica [240]. As técnicas endovasculares são o método preferido de tratamento [241].

A utilização da técnica *piggyback* e a consequente necessidade de anastomose das três veias hepáticas originou, inicialmente, problemas do fluxo de saída no período pós-operatório, ocorrendo em até 30% dos doentes. Esta complicação passou a ser muito rara devido à realização de anastomose entre a união das três veias hepáticas do recetor e à VCI do enxerto [242]. A TVP não é invulgar em doentes submetidos a TH, com uma incidência entre 2,1% e 26% [243]. Tal pode causar problemas na transplantação pediátrica como resultado de hipoplasia devido a atresia biliar. Por outro lado, em doentes com TVP parcial ou completa anterior, a TH é associada a uma maior complexidade cirúrgica. As alternativas cirúrgicas incluem transposição porto-caval, anastomose renoportal, anastomose mesentérico-portal, transplantação multivisceral. Contudo, encontram-se associadas a níveis mais elevados de morbilidade e mortalidade [243]. Neste tipo de doente recetor, a taxa de retrombose é, geralmente, superior e pode atingir os 13%. Por conseguinte, recomenda-se, geralmente, a anticoagulação a curto

Tabela 6. Resultado geral da transplantação do fígado por indicação (Registo Europeu 1998–2012) [40].

Indicação principal de transplantação do fígado	Número de doentes	Porcentagem no grupo	Taxa de sobrevida a 5 anos (%)	Taxa de sobrevida a 10 anos (%)
Doenças hepáticas crónicas	66 808	74	64	
Cirrose relacionada com o alcoolismo		27,6	74	60
Cirrose relacionada com o vírus C		18,9	65	53
Cirrose relacionada com o vírus B		7,2	75	69
Cirrose relacionada com o vírus D		2,3	89	85
Cirrose biliar primária		7,5	80	72
Tumores malignos	15 197		60	47
Carcinoma hepatocelular		86,5	63	49
Colangiocarcinoma		2,8	31	23
Metástases		3,9	49	31
Doenças hepáticas	7585		64	59
Doenças metabólicas	5699		79	71
Tumores benignos	1317		83	76

prazo [243].

Complicações do aparelho biliar

Fístula. A fístula biliar é um problema raro que, dependendo da causa, tem, várias vezes, uma solução relativamente simples, variando desde a realização de uma CPRE e esfínterectomia até à colocação temporária de uma prótese. A incidência é de, aproximadamente, 5% [244]. Em casos de enxertos parciais, a fístula ocorre, por vezes, na superfície rugosa do fígado dividido e é causado por túbulos cujo fluxo diminui progressivamente. A embolização destes túbulos ou uma nova operação são muito raramente necessárias [245].

Lesões isquémicas do canal biliar. As lesões isquémicas do canal biliar podem ter diferentes causas: incompatibilidade ABO, trombose arterial, lesões de isquemia-reperfusão, etc. Também é uma das complicações mais comuns na TH com fígados de dadores em DCD, sendo registada em 15–37% dos doentes recetores de um enxerto de DCD [246]. Uma outra causa é a recidiva de CEP, a qual foi registada em 20–30% de doentes transplantados [247,157]. São caracterizadas por estreitamentos intra-hepáticos e afetam principalmente a sua confluência, produzindo um aspeto de projeções arredondadas, juntamente com estenose e dilatação em todo o aparelho biliar. Os sintomas habituais são colestase com prurido intratável e episódios repetidos de colangite de abscessos hepáticos. O tratamento é a retransplantação [248].

Estenoses de tipo anastomótico. Foi registada uma incidência de 4–9% de estenose anastomótica [249]. Em contraste com a estenose não anastomótica, as causas subjacentes das estenoses anastomóticas estão associadas à técnica cirúrgica abaixo do ideal (com produção de fibrose ou isquemia) ou com fístula biliar [250]. A maioria das quais ocorrem no primeiro ano após a TH, embora a incidência continue a aumentar mesmo após este período [250]. A primeira técnica de diagnóstico que pode ser utilizada é a colangiogramia ressonância magnética, a qual tem uma sensibilidade e especificidade de, aproximadamente, 90% [251], mas à qual falta capacidade terapêutica. O tratamento convencional é o tratamento endoscópico (CPRE) com dilatação por balão e utilização de pró-

tese com uma taxa geral de sucesso de 70–100% [249]. O papel da colangiografia trans-hepática percutânea é reservado para casos de falha do tratamento endoscópico ou para hepato-jejunostomias, com uma taxa de sucesso de 50–75% [252]. Nos casos sem resposta a tais tratamentos, deve ser realizada uma hepato-jejunostomia.

Associada a enxertos parciais. A estenose anastomótica é um dos principais problemas dos enxertos hepáticos parciais. Um dos fatores relacionados mais importantes parece ser a presença de fistula biliar [253]. Não se conhece o processo subjacente, embora tenha sido sugerido que este pode estar relacionado com o efeito inflamatório local da biliar ou com uma irrigação local reduzida. Existem estudos que associam o tamanho da anastomose vaso a vaso à presença de estenose [254]. A incidência pode atingir 50% dos receptores (alguns grupos registraram uma taxa inferior a 5%) e, embora não pareça afetar a sobrevida a longo prazo, afeta a QdV [249]. A taxa de sucesso dos tratamentos endoscópicos é estatisticamente inferior do que em casos de estenose anastomótica após TH de enxerto inteiro, atingindo 60–75% [255]. Por conseguinte, a radiologia de intervenção desempenha um papel importante no tratamento, através da dilatação ou inserção de stent. Cerca de 50% dos doentes necessitam de nova operação e a anastomose vaso a vaso acaba por ser uma hepato-jejunostomia [245].

Recomendações:

- A preservação da veia cava inferior através da técnica *piggyback* é recomendada durante a TH, sempre que possível. A utilização desta técnica está associada a uma maior estabilidade hemodinâmica durante a cirurgia (**Grade II-3**)
- O transplante em dominó pode ser usado em doentes com polineuropatia amiloidótica familiar, desde que os receptores tenham idades superiores a 55 anos, a fim de reduzir o risco de desenvolver a doença (**Grade II-3**)
- A transplantação auxiliar pode ser indicada para doentes com insuficiência hepática aguda ou distúrbios funcionais, congénitos ou metabólicos que afetem um fígado normal. A vantagem deste tipo de transplantação seria a possibilidade de remover o enxerto e retirar a imunossupressão quando o fígado original voltar ao seu funcionamento normal (**Grade II-3**)
- Devido ao número reduzido de órgãos disponíveis para TH pediátrica, a utilização de TH dividida é uma opção aceitável, desde que o volume do enxerto hepático seja suficiente. Neste caso, a criança recebe um enxerto que inclui os segmentos II e III (**Grade II-2**)
- Em TH de adultos, a utilização de TH dividida pode ser uma alternativa, devido à escassez de órgãos, mas os receptores de enxertos hepáticos têm de ter um peso reduzido. A utilização do lobo esquerdo do enxerto está associada a resultados piores (**Grade II-2**)
- Devido à escassez de órgãos, a LDLT para adultos é recomendada quando existir um dador disponível, desde que o volume estimado do enxerto seja de, no mínimo, 0,8% do peso do receptor (**Grade III**)

[258]. A retransplantação acarreta taxas elevadas de morbilidade e mortalidade, em comparação com TH, com taxas de sobrevida estatisticamente inferiores [256]. As taxas de sobrevida dos doentes a um, cinco e 10 anos após a retransplantação foram de 61%, 53,7% e 50,1%, respetivamente. Estas percentagens foram significativamente menores do que as percentagens após a TH durante o mesmo período: 82,3%, 72,1% e 66,9%. Em alguns centros, os doentes podem receber três, quatro ou mais transplantes.

De momento, vários retransplantes eletivos estão a começar a ser raros e o caso de as indicações para retransplante eletivo deverem ser as mesmas do que para a doença hepática crónica continua a ser uma questão em aberto.

Altura para retransplantação

Não existe consenso entre médicos de centros de transplante para definir resultados específicos de sobrevida à retransplantação abaixo dos quais se deva evitar a retransplantação. Apenas o sistema de pontuação MELD para a atribuição de órgãos proporciona uma estratificação objetiva dos candidatos a retransplantação, com base na gravidade da doença.

Observou-se uma redução na taxa de sobrevida a curto prazo para menos de 60% em todos os doentes de retransplantação com uma pontuação MELD superior a 25 [259]. Embora a mortalidade te-

- Tal é necessário para prevenir a trombose arterial hepática durante a TH e o período pós-operatório. A ocorrência desta complicação requer a retransplantação em 50% dos casos (**Grade III**)
- A trombose da veia porta antes da TH não representa, geralmente, uma contraindicação absoluta. Em casos de trombose extensa, é possível realizar uma técnica de revascularização porta não anatómica, como uma anastomose renoportal (**Grade II-3**)
- Caso seja diagnosticado uma fistula da anastomose biliar no período pós-transplantação, recomenda-se a realização de CPRE com esfínterectomia. Se a fistula persistir, pode ser utilizado um stent biliar provisório (**Grade II-3**)
- Em doentes com coagulação deficiente, pode ser necessário um acondicionamento provisório de 48 horas (**Grade III**)
- Em casos avançados de colangiopatia isquémica, a retransplantação é o tratamento final (**Grade II-3**)
- Em casos de estenose da anastomose biliar sem melhoria após tratamento conservador, é recomendada a realização de uma hepato-jejunostomia (**Grade II-3**)
- Em receptores de enxertos parciais com estenose da anastomose do canal biliar ou fistula, a radiologia de intervenção desempenha um papel importante (dilatação, inserção de stent), mas 50% dos doentes necessitam, eventualmente, de uma hepato-jejunostomia (**Grade III**)

Retransplantação

Após a TH, a perda do enxerto continua a ocorrer em 7–10% de adultos [256] e a retransplantação hepática é o único tratamento adequado para este tipo de doente [257]. As causas principais têm de ser divididas em rejeição precoce (trombose arterial hepática ou não funcionamento do enxerto primário) e tardia (IC, rejeição crónica ou recidiva da doença hepática primária). O momento da retransplantação representa um ponto-chave para a sobrevida do doente e do enxerto. Os doentes com um intervalo de retransplantação inferior a 30 dias apresentam taxas de sobrevida inferiores em comparação com as da retransplantação posterior

nha aumentado em todos os grupos com uma subida concomitante da pontuação MELD, os doentes com uma pontuação superior a 30 registraram uma taxa de sobrevida de 20% a 40%. Embora a retransplantação possa apresentar taxas de sobrevida semelhantes às de transplante primário em doentes selecionados, o seu êxito é mais provável em receptores mais saudáveis com uma pontuação MELD inferior.

O efeito da qualidade do aloenxerto é deveras reconhecido como um dos parâmetros mais importantes que determinam o sucesso da transplantação, no geral, e da retransplantação, em particular.

São necessários mais estudos para definir claramente os parâmetros, mas os dados mais idosos e o tempo prolongado de isquemia fria (>8 horas) parecem ser fatores críticos.

O VHC era considerado um fator de risco independente para uma taxa de mortalidade superior. Não obstante, vários estudos tendem a mostrar que é possível obter uma taxa de sobrevida razoável após a retransplantação, não sendo observadas diferenças de sobrevida substanciais entre doentes VHC positivos ou com doença hepática alcoólica, criptogénica ou colestática, quando ajustados em termos de idade e pontuações MELD [260–262].

Estes dados sugerem que a seleção do recetor deve integrar a gravidade da doença, o período de intervalo desde a TH primária e a qualidade do enxerto em primazia sobre a causa de retransplantação.

Recomendações:

- A retransplantação apresenta resultados inferiores em comparação com o primeiro transplante. Contudo, deve ser tida em consideração em casos de insuficiência aguda ou crónica do enxerto (**Grade II-2**)
- Um doente candidato a retransplantação deve submeter-se a exames ao fígado, tal como para o primeiro transplante (**Grade III**)
- A recidiva do VHC não constitui uma contraindicação para retransplantação (**Grade II-3**)

Imunossupressão

Regimes padrão

O fígado é considerado um órgão privilegiado em termos de interações imunológicas. A resolução espontânea de episódios graves de rejeição aguda foi observada em doentes após a TH, e estes resultados alteraram o objetivo do médico quanto à utilização de imunossupressão, passando de uma supressão completa da rejeição aguda para uma redução dos efeitos secundários relacionados com a imunossupressão, em particular da toxicidade renal. Por conseguinte, o resultado a longo prazo para doentes está a tornar-se na principal preocupação dos médicos, visto os efeitos secundários diretos e indiretos a longo prazo da terapêutica de imunossupressão constituírem uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. Foram adotados novos protocolos imunossupressores utilizando a combinação de medicamentos com diferentes modos de ação, mas isto não resultou necessariamente numa redução da capacidade imunitária apesar de doses reduzidas de cada medicamento. Em acréscimo, as práticas clínicas estão a registar a entrada de novos agentes com resultados promissores.

Os inibidores da calcineurina (ICN) são a principal escolha de imunossupressão após a TH, na Europa e nos EUA, com aproximadamente 97% de doentes submetidos a transplante hepático a receberem alta do hospital a tomarem ICN [263]. Tanto a ciclosporina (CsA) como o tacrolimus (Tac) unem-se a recetores citoplasmáticos (ciclofilina e proteína ligante ao FK 12, respetivamente), e os complexos resultantes inativam a calcineurina, uma enzima crucial na sinalização do recetor de células T. A inibição de calcineurina previne a transcrição do gene IL2, inibindo, por conseguinte, a produção de IL de células T.

Entre os ICN, o Tac é o medicamento de eleição em quase 90% dos doentes submetidos a transplante hepático, provocando um aumento substancial na sua utilização desde 1998.

As melhores evidências para comparação dos dois ICN derivam de uma meta-análise [264,265] incluindo 3.813 doentes, a qual demonstra que a imunossupressão com Tac reduz a mortalidade

a 1 e 3 anos pós-transplante, reduz a perda de enxerto, reduz a rejeição e a rejeição resistente a esteroides.

Foi desenvolvida uma fórmula de libertação prolongada de Tac para proporcionar uma única dosagem diária, com eficácia e segurança semelhantes à fórmula de dosagem bidiária [266,267]. Esta fórmula parece ter, também, um impacto positivo na adesão à ter imunossupressora [268].

A azatioprina (AZA) e o micofenolato de mofetil (MMF) são os dois antimetabólitos usados na TH. A AZA é um pró-fármaco de 6-mercaptopurina que inibe a inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e reduz a síntese de purina, afetando a proliferação dos linfócitos T e B [269]. O ácido micofenólico é o metabolito ativo do MMF e é um inibidor seletivo e não competitivo de IMPDH. É utilizado no tratamento e na prevenção de rejeição em conjunto com o ICN [270].

A sua utilização aumentou constantemente nas últimas duas décadas, devido à necessidade clínica de reduzir as doses de ICN, de forma a minimizar os efeitos secundários como a nefrotoxicidade. Desde a sua introdução, o MMF tornou-se, progressivamente, no agente antimetabólito mais usado, substituindo a AZA. Contudo, as evidências de um benefício substancial em termos da prevenção de rejeição celular aguda com a utilização de MMF em vez de AZA são muito reduzidas.

Apenas dois ensaios clínicos controlados aleatorizados (RCT) compararam diretamente o MMF à AZA [270,271], com uma atualização [272], não tendo sido descoberta nenhuma diferença entre o MMF e a AZA em termos de sobrevida de doentes e de enxertos [270].

Foi desenvolvida uma fórmula com revestimento entérico do micofenolato de sódio (EC-MPS) para reduzir os efeitos secundários gastrointestinais através do atraso da libertação do ácido micofenólico (MPA, o metabolito ativo do MMF) até ao intestino delgado. Foi demonstrada a bioequivalência na transplantação renal para ambas as farmacocinéticas [273–275] e um RCT [276]. Na TH, a utilização de EC-MPS é limitada [277,278].

Sirolimus (SRL) e everolimus (EVR) são inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). A sua atividade imunossupressora está relacionada com o bloqueio da indução de IL-2 e IL-15 da proliferação de linfócitos T e B.

O SRL foi aprovado pela primeira vez para transplantação renal. Contudo, foi colocado um aviso de caixa negra na sua utilização em TH após dois ensaios multicêntricos (Wyeth 211 e 220) terem descoberto que estava associado ao aumento da incidência de trombose arterial hepática e ao excesso de mortalidade e perda de enxertos após a TH. Contudo, desde 2000, foram realizados vários estudos sobre a utilização do inibidor mTOR *de novo* após a TH, demonstrando uma incidência reduzida ou semelhante da trombose arterial hepática em doentes a quem é administrado SRL em comparação com os controlos [279–281]. O SRL é uma alternativa promissora que pode ser equivalente ao ICN na prevenção da rejeição do enxerto. Os efeitos adversos do SRL incluem hiperlipidemia dependente da dosagem, trombocitopenia, anemia, leucopenia, com a ausência de neurotoxicidade, nefrotoxicidade e diabetogénese, mas este possui efeitos adversos para o tratamento de feridas [282]. São necessários estudos adicionais para analisar o valor de SRL enquanto imunossupressor primário após a TH, como agente único ou em conjunto com outros agentes.

O SRL foi aprovado pela primeira vez para transplantação renal. Contudo, foi colocado um aviso de caixa negra na sua utilização em TH após dois ensaios multicêntricos (Wyeth 211 e 220) terem descoberto que estava associado ao aumento da incidência de trombose arterial hepática e ao excesso de mortalidade e perda de

enxertos após a TH. Contudo, desde 2000, foram realizados vários estudos sobre a utilização do inibidor mTOR *de novo* após a TH, demonstrando uma incidência reduzida ou semelhante da trombose arterial hepática em doentes a quem é administrado SRL em comparação com os controlos [279–281]. O SRL é uma alternativa promissora que pode ser equivalente ao ICN na prevenção da rejeição do enxerto. Os efeitos adversos do SRL incluem hiperlipidemia dependente da dosagem, trombocitopenia, anemia, leucopenia, com a ausência de neurotoxicidade, nefrotoxicidade e diabetogénese, mas este possui efeitos adversos para o tratamento de feridas [282]. São necessários estudos adicionais para analisar o valor de SRL enquanto imunossupressor primário após a TH, como agente único ou em conjunto com outros agentes.

Tem ocorrido um aumento gradual, mas constante, na utilização de agentes de indução, especialmente nos últimos dez anos. Isto foi feito para reduzir a toxicidade da imunossupressão minimizando a utilização de ICN e esteroides. Tal tem ocorrido em paralelo à introdução do sistema de atribuição MELD, o que resultou em mais doentes com insuficiência renal serem submetidos a TH e originou um risco superior de toxicidade renal.

Entre os agentes de indução, o recetor IL-2 (CD25) e os anticorpos monoclonais (daclizumab e basiliximab) têm sido os mais utilizados. Estes são anticorpos quiméricos e humanizados que atuam numa subunidade recetora, expressos apenas em linfócitos T ativados, e inibem seletivamente a sua proliferação. O daclizumab foi recentemente retirado do mercado devido à diminuição da procura.

Numa subanálise do ensaio de registo de basiliximab, não foi detetada nenhuma diferença entre morte/rejeição aguda/perda de enxertos entre doentes que receberam basiliximab (52,8%) em comparação com placebo (44,1%) (ambos em associação com CsA e esteroides). Quando os doentes VHC negativos foram avaliados em separado, os doentes tratados com basiliximab demonstraram uma incidência substancialmente inferior de rejeição aguda a 6 meses, em comparação com placebo [283].

Estes dados foram confirmados numa análise da literatura recente, incluindo 18 estudos que mostram que os doentes submetidos a transplante hepático, que recebam antagonistas IL-2R, registaram uma relação inferior de albumina-creatinina num período igual ou superior a 12 meses, menor rejeição aguda resistente a esteroides, menor disfunção renal, quando associados a redução ou atraso, e menor incidência de diabetes mellitus pós-transplante. Não foi detetada nenhuma diferença na taxa de sobrevivência de doentes e enxertos [284]. Contudo, estes agentes devem ser sempre utilizados em conjunto com os ICN para evitar uma elevada incidência de rejeição aguda, conforme demonstrado em alguns estudos [285,286].

O outro grupo de agentes de indução é representado pelos anticorpos policlonais antitimócito (ATG) e antilinfócito (ALG). Estas são preparações heterólogas que consistem de uma infusão de anticorpos derivados de coelhos ou equinos contra células-T humanas. Em dois estudos retrospectivos [287,288], foi associada uma indução de três dias com ATG em conjunto com dosagem padrão de ICN a uma melhor função renal, mas sem diferença em termos de taxa de sobrevivência pós-transplante. Num estudo [288], a relação albumina-creatinina foi inferior no grupo de ATG.

Entre 2000 e 2010, a Food and Drug Administration aprovou várias fórmulas genéricas de ICN (CsA e Tac) e de antimetabólitos (MMF e AZA). Apesar das vantagens económicas indiscutíveis proporcionadas pelos medicamentos genéricos, as preocupações persistem sobre a sua utilização em práticas clínicas [289–291].

O consenso geral na comunidade da transplantação é o de ser

necessário classificar os medicamentos imunossupressores como medicamentos de dosagem crítica, devendo tais medicamentos genéricos ser submetidos a diferentes normas para aprovação [292].

A opinião atual na comunidade da transplantação é a de a utilização da terapêutica imunossupressora genérica ser segura em comparação com medicamentos de marca. Contudo, é necessário tomar precauções [293]. É obrigatório ter conhecimento da falta de bioequivalência comprovada entre diferentes compostos genéricos e de que decorre uma monitorização rigorosa de medicamentos terapêuticos durante a fase inicial de substituição [294]. São necessários estudos adicionais para avaliar o verdadeiro impacto da imunossupressão genérica.

Recomendações:

- A imunossupressão baseada em ICN continua a ser o pilar dos tratamentos imunossupressores em TH. O Tac obtém melhores resultados na taxa de sobrevivência a longo prazo de enxertos e doentes do que CyA, incluindo de doentes com VHC (**Grade I**)
- Até à data, não existem evidências de que a combinação de MMF com ICN melhora a taxa de sobrevivência de enxertos ou doentes em comparação com ICN e esteroides ou AZA (**Grade I**)
- Os agentes de indução são seguros quando utilizados em conjunto com ICN, permitindo a redução da dosagem de ICN, especialmente em doentes com insuficiência renal pré-transplante (**Grade I**)
- Continua a existir alguma apreensão sobre os elevados custos dos agentes IL-2R e sobre a respetiva potencial influência negativa na tolerância (**Grade III**)

Regimes para categorias específicas de recetores (com insuficiência renal, VHC positivos, em risco de infeções, em risco de síndrome metabólica, com tumores de novo, etc.)

Imunossupressão em doentes com insuficiência renal

A disfunção renal crónica, definida como uma GFR de ≤ 29 ml/min/1,73 m² de área da superfície do corpo ou de desenvolvimento de doença renal em fase terminal (DRFT), ocorre em, aproximadamente, 18% dos recetores de fígados cinco anos após o transplante [295]. O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de nefrotoxicidade é o uso de ICN. A nefrotoxicidade induzida por ICN possui um componente de vasoconstrição renal reversível. Eventualmente, pode ocorrer o desenvolvimento de fibrose tubúlo-intersticial crónica e de alterações irreversíveis [296].

Em doentes com disfunção renal, a administração de agentes de indução e, em particular, de anticorpos IL-2R, pode ser utilizada em conjunto com a introdução retardada de ICN [297–299].

Três RCT multicêntricos [297–299] avaliaram a utilização de anticorpos IL-2R como parte de uma estratégia de limitação de ICN em doentes com disfunção renal após a TH. Nesses estudos, foram administrados anticorpos IL-2R em associação com MMF, seguindo-se a introdução retardada de Tac numa dose padrão [299] ou numa dose reduzida [298]. Os doentes que receberam anticorpos IL-2R com dose retardada ou reduzida de Tac, mais MMF e esteroides, registaram uma preservação substancial da GFR num estudo [298], e uma melhoria substancial da GFR a 1 e 6 meses após a TH, em comparação com o grupo de controlo no outro estudo [299]. Por outro lado, um ensaio multicêntrico aberto e aleatorizado não encontrou benefícios em termos da função renal com a utilização de protocolos imunossupressores com base na indução de daclizumab com Tac retardado [297].

A associação de MMF à redução (no mínimo de 50%) ou remoção de ICN está associada a uma melhoria substancial da função renal e a um risco reduzido de rejeição aguda comprovada por biópsia [300–305]. A combinação de MMF com a remoção de ICN [306–310], apesar da melhoria da função renal em quase 60%–80% dos doentes, está associada a um risco substancialmente superior de rejeição aguda (entre 3% e 30%) [311], sendo esta demasiado elevada para os padrões atuais.

Apenas três estudos exploraram o papel de AZA em associação à redução ou remoção de ICN [312–314] na demonstração de uma melhoria da função renal, mas, novamente, isto aumentou o risco de rejeição, em alguns casos [314]. Até à data, não foi realizado nenhum RCT a comparar diretamente MMF e AZA em relação à função renal [315].

O SRL tem sido utilizado em recetores de fígados com disfunção renal, de forma a reduzir ou parar a utilização de ICN. Contudo, o papel de inibidores mTOR em doentes com insuficiência renal induzida por ICN é controverso.

Numa meta-análise recente, com base em 11 estudos (incluindo três RCT), o SRL não foi associado a uma melhoria da função renal a 1 ano, com um aumento estatisticamente substancial em infeções, erupções cutâneas, úlceras da boca e descontinuação do tratamento [316].

Um ensaio prospetivo, abrangente, aberto e aleatorizado avaliou a conversão de ICN em imunossupressão com base em SRL para a preservação de função renal em doentes de TH. No geral, foram aleatorizados 607 doentes pouco depois do transplante (no período de 24 horas) e convertidos de ICN em SRL (n = 393) ou em continuação de ICN até 6 anos (n = 214). As alterações na média ajustada pela linha basal da GFR de Cockcroft-Gault a 12 meses não foram substanciais entre os dois grupos [317]. Num ensaio prospetivo, aberto, multicêntrico mais recente, os doentes foram aleatorizados 4 a 12 semanas após a transplantação para receberem SRL mais MMF (n = 148) ou ICN mais MMF (n = 145). A imunossupressão baseada em SRL mais MMF foi associada a uma melhoria substancialmente superior da função renal a partir da linha basal com uma variação percentual média na GFR em comparação com ICN mais MMF [318].

Os dados sobre EVR em conjunto com a remoção ou redução de ICN são otimistas, mas não totalmente conclusivos.

A aplicação de um protocolo imunossupressor com EVR e com a remoção de ICN foi associada a uma melhoria inicial dos testes da função renal, sem aumento do risco de rejeição [319]. Contudo, num estudo prospetivo, aleatorizado e multicêntrico, a alteração média na clearance de creatinina a partir da linha basal até 6 meses foi semelhante entre os doentes tratados com EVR, em associação a grupos de redução ou descontinuação de ICN, e doentes que utilizem ICN numa dosagem padrão [320].

Os RCT adicionais confirmaram que a imunossupressão precoce sem ICN e à base de EVR é viável após a TH, e os doentes beneficiam da preservação sustentada da função renal vs. doentes que tomem ICN durante, no mínimo, 3 anos [321,322]. Num ensaio prospetivo de 24 meses, aleatorizado, multicêntrico e aberto, a alteração ajustada na GFR prevista, de aleatorização para o mês 24, foi superior com EVR mais Tac reduzido vs. controlo de Tac (p < 0,001). Contudo, a aleatorização para a eliminação de Tac foi interrompida precocemente devido a uma taxa substancialmente superior de rejeição aguda comprovada por biópsia tratada [323,324].

Recomendações:

- Os anticorpos IL-2R com dose retardada e reduzida de Tac mais MMF e esteroides são seguros e melhoram substancialmente a função renal após o TH (**Grade I**)
- A monoterapêutica com MMF não deve ser utilizada devido à incidência substancialmente elevada de rejeição celular aguda (**Grade I**)
- O MMF em conjunto com a redução de ICN de, no mínimo, 50% está associado a uma melhoria substancial da função renal e possui um risco reduzido de rejeição aguda (**Grade I**)
- Até à data, não foi realizado nenhum RCT a comparar diretamente MMF e AZA em relação à função renal (**Grade III**)
- A conversão para SRL pode ser realizada em segurança e proporcionar uma imunossupressão adequada sem uma maior incidência de rejeição, perda de enxerto ou infeção nos recetores do transplante hepático (**Grade I**)
- A imunossupressão precoce sem ICN e baseada em EVR parece melhorar a função renal após a TH. Contudo, esta pode ser responsável por uma maior incidência de rejeição aguda (**Grade I**)
- São necessários RCT com um seguimento de maior duração. Em acréscimo, continuam a existir algumas preocupações sobre a segurança destes protocolos imunossupressores (**Grade III**)

Imunossupressão em doentes transplantados com fígado com VHC

A imunossupressão para os doentes com VHC representa um equilíbrio ténue entre a supressão de imunidade e a manutenção de respostas virais ideais do hospedeiro. Contudo, a utilização de regimes altamente eficazes sem IFN para curar a infeção de VHC será, muito provavelmente, desnecessária para individualizar a terapêutica imunossupressora neste contexto.

Foi demonstrado que a CsA exerce um efeito supressor sobre o nível de ARN de replicação do VHC e na expressão de proteínas do VHC num sistema de cultura de células do replicação subgenómico do VHC [325]. Contudo, continua a existir controvérsia sobre o efeito de CsA na replicação do VHC in vivo, no cenário de transplantação clínica de órgãos.

Uma meta-análise, incluindo cinco RCT, não detetou diferenças substanciais em termos de mortalidade, sobrevida do enxerto, rejeição aguda comprovada por biópsia, rejeição aguda corticorresistente ou hepatite colestática fibrosante entre imunossupressão com base em Tac vs. com base em CsA em recetores de transplante hepático com VHC [326].

Tendo em consideração a potencial influência de CsA na eficácia do tratamento antivírico em recetores de transplantes, vários estudos exploraram este assunto, obtendo resultados controversos. No único estudo controlado aleatório disponível até à data, foi avaliada o efeito antivírico de CsA durante o tratamento com PegIFN α -2a e RBV em recetores de transplantes hepáticos com recidiva de VHC (estádio de fibrose Ishak = 2). Em doentes que mudaram de Tac para CsA, a RVS foi maior do que em doentes a Tac com tratamento PegIFN/RBV, mas a diferença não foi estatisticamente substancial [327].

Embora os dados sobre o aumento das cargas virais do VHC devido a esteroides sejam convincentes [328,329], os efeitos da manutenção de esteroides continuam a ser controversos. A ligação entre o tratamento com esteroides e a replicação viral após a TH em recetores com VHC fez com que vários centros defendam a remoção do tratamento com esteroides. Contudo, os dados sólidos sobre a eficácia desta abordagem são limitados. A redução rápida na dosagem de esteroides pode ser nociva para a recidiva do VHC [330]. A manutenção a curto prazo com esteroides (<6 meses)

com redução gradual demonstrou estar associada a uma menor progressão da fibrose [331–333].

Tendo em consideração os tratamentos imunossupressores sem esteroides, três estudos aleatorizados prospectivos não descobriram nenhuma diferença substancial relativamente a fibrose hepática e a cargas virais em casos de comparação entre a manutenção de esteroides e tratamentos sem esteroides em doentes com VHC submetidos a transplante hepático [334–336]. Estes dados foram confirmados numa meta-análise. Contudo, a recidiva do VHC foi avaliada de forma heterogênea e não foram registados dados sobre a progressão da fibrose nem sobre a dose e remoção de esteroides. Sobretudo, nenhum ensaio individual conseguiu obter relevância estatística [337].

Quando ocorre a comparação de MMF e AZA em relação ao respetivo potencial impacto na recidiva do VHC após a TH, existem poucas evidências que consubstanciem a utilização de MMF em detrimento de AZA, e a AZA aparenta ser melhor. Numa análise recente da literatura, 70% dos estudos indicaram que a gravidade da recidiva do VHC diminui com a utilização de AZA, enquanto apenas três estudos demonstraram uma gravidade semelhante da recidiva do VHC independentemente da utilização ou não de AZA. Nenhum estudo indicou a associação de AZA ao aumento da gravidade da recidiva do VHC. De modo oposto, seis de 17 estudos, os quais utilizaram MMF, indicaram uma maior gravidade da recidiva do VHC, enquanto nove de 17 não indicaram nenhum efeito [315].

Wiesner *et al.* [270] comparou diretamente MMF e AZA em doentes VHC positivos submetidos a transplante hepático. Foi registada uma redução substancial na incidência da rejeição aguda de aloenxerto hepático ou de perda de enxerto no grupo de MMF em comparação com o grupo de AZA, a 6 meses após a TH. A incidência da recidiva do VHC, definida histologicamente e na presença do ARN do VHC, foi de 18,5% no grupo de MMF e de 29,1% no grupo de AZA a 6 meses após a TH, mas não estão disponíveis dados a longo prazo.

Recentemente, Kornberg *et al.* [338] realizou um estudo prospectivo que indicou que, em doentes tratados com MMF, a doença recorrente foi diagnosticada mais cedo do que no grupo de AZA, mas este registou uma fibrose do aloenxerto menos grave durante o diagnóstico. Contudo, a fase da fibrose aumentou substancialmente no grupo de MMF durante 6 meses de tratamento antivírico em comparação com o grupo de AZA.

As propriedades antifibróticas dos inibidores mTOR foram demonstradas em modelos animais da doença hepática, nos quais a progressão da fibrose foi atenuada por uma dose reduzida de SRL, com SRL e EVR a serem associados a uma progressão da fibrose e uma hipertensão portal menos substanciais do que no tratamento com ICN [339]. Em acréscimo, os inibidores mTOR podem afetar a progressão do VHC reduzindo a replicação do VHC [340]. Os dados *in vivo* são escassos e baseiam-se principalmente em estudos retrospectivos que indicam que o SRL reduz a incidência da fibrose avançada (fase ≥ 2) a 1 e 2 anos após a TH em doentes transplantados com VHC a quem seja administrado SRL *de novo* em comparação com um grupo de controlo [341]. Encontram-se disponíveis muito poucos dados sobre EVR e sobre a recidiva do VHC após a TH [320,342].

Tendo em consideração os ATG, num estudo aleatorizado que compara a indução de timoglobulina mais monoterapêutica com Tac vs. Tac mais esteroides, sem indução, a recidiva do VHC foi semelhante nos dois grupos, mas o tempo médio até à recidiva histológica foi mais curto no grupo de timoglobulina [343]. Durante a fase de indução, os ATG foram associados a uma menor

frequência de recidiva do VHC em doentes submetidos a TH. Isto, contudo, não afetou a taxa de sobrevida a 1 e 2 anos nem a frequência de rejeição aguda, infeções ou neoplasias [344].

Não foi detetada nenhuma diferença substancial em relação à fibrose hepática nem às cargas virais em doentes com VHC submetidos a transplante do fígado tratados com tratamento de indução baseada em daclizumab/basiliximab [283,334,336].

Um estudo transversal avaliou a utilização de alemtuzumab (anti-CD52) em recetores de transplantes hepáticos. Os doentes VHC positivos pioraram substancialmente em comparação com os doentes VHC negativos, no grupo de indução e de controlo. Sobretudo, a replicação viral do VHC piorou com alemtuzumab, mas não existem dados sobre a recidiva histológica [345].

Recomendações:

- Não é possível concluir que exista uma diferença clínica significativa entre os ICN em relação ao curso de recidiva do VHC após TH (**Grade I**)
- A diminuição rápida na imunossupressão com esteroides pode determinar, em alguns doentes, uma evolução pior do enxerto (**Grade I**)
- O «papel protetor» da remoção lenta de esteroides, demonstrado em vários estudos, também requer investigação adicional (**Grade III**)
- Ainda existe controvérsia em relação ao melhor agente anti-proliferativo para recetores com VHC. Os estudos observacionais sugerem que a manutenção de AZA está associada a uma progressão inferior da fibrose em comparação com MMF (**Grade II-1**)
- Apenas um RCT devidamente elaborado poderá confirmar se os inibidores mTOR são úteis para recetores de transplante com VHC. Existem muito poucos dados específicos de VHC em relação ao EVR (**Grade III**)
- OKT3 e alemtuzumab estão associados à recidiva grave do VHC (**Grade I**)
- Os dados sobre antagonistas IL-2R são contraditórios, com a maioria dos estudos a não demonstrar nenhum efeito, mas com alguns a demonstrarem um agravamento da recidiva (**Grade I**)

Imunossupressão em doentes com CHC

A imunossupressão desempenha um papel central no aumento do risco de cancro após a TH, incluindo a recidiva do CHC.

Os estudos *in vitro* e os modelos animais demonstraram que os ICN aumentam a produção de TGF- β consoante a dose, promovendo a capacidade invasiva das células do tumor e a resistência a apoptose. Os dados *in vitro* também demonstraram que a CsA é capaz de induzir um fenótipo invasivo nas células do adenocarcinoma através de um mecanismo mediado por TGF- β [346]. Sobretudo, em ratos com CHC, o tratamento com CsA foi associado a uma taxa de sobrevida reduzida e a metástases superiores [347]. Foi descoberta uma relação dependente da dose entre ICN e a recidiva do CHC após a TH em estudos retrospectivos [348,349].

Quando a CsA é comparada a Tac em termos de CHC, os dados sobre a recidiva não são conclusivos e são baseados num estudo retrospectivo. Existem algumas evidências de que a CsA está associada ao aumento da taxa de sobrevida livre de doença a 5 anos [350] e à redução da taxa de recidiva [351], mas estes dados não foram confirmados em estudos subsequentes [348]. Os estudos que avaliam o papel da imunossupressão na recidiva do CHC não demonstraram ter influência sobre MMF [348,351]. Não existem dados disponíveis sobre a influência da AZA na recidiva do CHC

após a TH. Os inibidores de mTOR na TH possuem um potencial efeito anticancerígena. Tal deve-se ao respetivo efeito inibidor sobre a renovação automática das células estaminais cancerígenas, sobre o crescimento/a proliferação das células cancerígenas e sobre a angiogénese do tumor. Estas propriedades podem fazer com que os inibidores mTOR passem a ser os fármacos de eleição para imunossupressão em doentes submetidos a transplante para CHC. Até à data, foram realizados vários estudos para testar o impacto do SRL na recidiva do CHC e na taxa de sobrevida do doente após a TH. Contudo, ainda não foram publicados RCT. Embora a maioria desses estudos mostrem o efeito vantajoso na utilização de SRL, as evidências disponíveis baseiam-se em relatórios clínicos e em estudos retrospectivos.

Duas meta-análises recentes [352,353] demonstraram a recidiva reduzida do CHC e a mortalidade geral reduzida em doentes tratados com SRL.

Os resultados do único ensaio prospetivo, multicêntrico, aleatorizado e aberto (ensaio SILVER) demonstraram que o SRL melhora a taxa de sobrevida sem recidiva e a taxa de sobrevida geral nos primeiros 3 a 5 anos em doentes de risco reduzido com CHC que se enquadrem nos critérios de Milão [354,355].

Tendo em conta a inexistência de estudos controlados aleatorizados sobre EVR, isto sugere um efeito protetor contra a recidiva do CHC. Os dados provenientes de estudos clínicos de fase I e fase II sugerem que a monoterapêutica de EVR pode estabilizar a progressão avançada do CHC [356,357].

Recomendações:

- Até à data, existem evidências de que o SRL não melhora a taxa de sobrevida a longo prazo sem recidiva após 5 anos (**Grade I**)
- O benefício de SRL é evidente a 3–5 anos em doentes com CHC que se enquadrem nos critérios de Milão (**Grade I**)

Imunossupressão em doentes com tumores de novo

O risco de neoplasia *de novo* deve ser considerado de forma semelhante na orientação clínica com tratamentos imunossuppressores com base em Tac ou CsA. Os doentes tratados com CsA apenas apresentaram um risco superior de neoplasia em comparação com doentes tratados com Tac em um estudo de centro único [358]. Contudo, as taxas inferiores de rejeição detetadas no grupo de CsA sugerem um potencial superior de imunossupressão com CsA nesta série. O risco de neoplasia relacionada com ICN na orientação clínica pode ser proveniente da dosagem em vez de resultar do tipo de ICN usado, como demonstrado num RCT realizado sobre recetores de transplante renal [359].

Até à data, não existem evidências que sugiram uma ligação entre a utilização de MMF e a neoplasia *de novo* após a TH. Os dados sobre MMF e neoplasias *de novo* apenas estão disponíveis sobre doentes submetidos a transplantes renais [309] e cardíacos [360]. Em doentes submetidos a transplantes cardíacos, a utilização de MMF registou um efeito de proteção contra a neoplasia *de novo*.

Não existem RCT publicados a avaliar o efeito de inibidores mTOR na prevenção de neoplasia *de novo* após a TH. As evidências disponíveis têm por base relatórios clínicos e estudos retrospectivos, fazendo com que seja difícil retirar conclusões sólidas. Existem relatórios sobre resultados melhorados em termos de desordens linfoproliferativas e de sarcoma de Kaposi após mudar para um inibidor mTOR [361]. Apesar desta situação, vários centros de transplantes adicionam ou mudam para um inibidor mTOR quando existem fatores de risco de neoplasia após a TH,

ou mesmo no caso de diagnóstico de um tumor.

Recomendações:

- O risco de neoplasia *de novo* deve ser considerado de forma semelhante na orientação clínica com tratamentos imunossuppressores com base em Tac ou CsA (**Grade II-2**)
- O risco de neoplasia relacionada com ICN na orientação clínica pode ser proveniente da dosagem em vez de advir do tipo de ICN usado (**Grade I**)
- Não existem evidências que sugiram uma ligação entre a utilização de MMF e a neoplasia *de novo* após a TH (**Grade III**)
- Não existem RCT publicados a avaliar o efeito de inibidores mTOR na prevenção ou no tratamento de neoplasia *de novo* após a TH (**Grade III**)

Remoção total de imunossupressão

O objetivo principal dos clínicos dedicados à transplantação é a aceitação do enxerto por parte do recetor sem ajuda farmacológica a longo prazo [362–364]. Os sobreviventes a longo prazo após a TH são alvo de imunossupressão sistemática e excessiva. Por conseguinte, o desmame dos medicamentos é uma estratégia que deve ser considerada, desde que seja realizada de forma gradual e sob vigilância rigorosa de um médico. Vários estudos já exploraram a possibilidade de remover completamente a imunossupressão nos recetores de transplante hepático [365–375]. Nesses estudos, a remoção completa da imunossupressão foi alcançada em quase 20% dos doentes, em média. Contudo, a incidência da rejeição aguda foi substancialmente elevada, com percentagens de 12% a 76,4%. Sobretudo, em dois casos, a rejeição crónica originou a perda de enxertos em doentes submetidos a protocolos de desmame de imunossupressão [369,373].

Os doentes que completaram com sucesso o desmame da imunossupressão registaram uma taxa reduzida de infeção, uma menor necessidade de medicação para o tratamento de comorbilidades [376] e uma melhoria nos níveis séricos de creatinina, glucose e ácido úrico [377] em comparação com doentes que não conseguiram completar o desmame do medicamento imunossupressor. Apesar destes resultados promissores, a maioria dos estudos que explora a remoção da imunossupressão baseia-se em análises retrospectivas, tamanhos reduzidos de amostra e em experiências de centros únicos. Sobretudo, a ausência de um protocolo específico e bem-definido para a remoção de imunossupressão e monitorização de doentes faz com que estes dados não sejam aplicáveis à prática clínica geral [378].

Mais recentemente, foram realizados os dois primeiros ensaios multicêntricos prospetivos sobre a remoção de imunossupressão em doentes pediátricos e adultos [368,379]. No estudo multicêntrico pediátrico, 20 recetores pediátricos estáveis de transplante hepático de dador vivo parental foram submetidos a remoção de imunossupressão a uma idade mediana de 8 anos e 6 meses. A remoção de imunossupressão foi atingida gradualmente durante um período mínimo de 36 semanas, e os doentes foram acompanhados durante uma mediana de 32,9 meses. De 20 doentes pediátricos, 12 mantiveram a função normal do aloenxerto durante uma mediana de 35,7 meses, após a interrupção da terapêutica imunossupressora. Importa indicar que os doentes com tolerância operacional iniciaram a remoção de imunossupressão mais tarde após a transplantação comparativamente com os doentes sem tolerância operacional [368]. No ensaio em adultos, foram incluídos recetores de fígado estáveis, no mínimo, 3 anos após a transplantação. Entre os 98 recetores avaliados, 41 interromperam com sucesso todos os medicamentos imunossuppressores, enquan-

to 57 sofreram uma rejeição aguda. A tolerância foi associada ao período de tempo desde a transplantação, à idade do recetor e ao sexo masculino. Não foram observados benefícios em termos de função renal, diabetes e hipertensão em doentes submetidos a remoção de imunossupressão [379].

Recomendações:

- A remoção de imunossupressão prevista continua numa fase experimental e só pode ser considerada num contexto de ensaios clínicos rigorosos, em condições estritas e com um seguimento intensivo (Grade III)

Complicações médicas

Seguimento pós-transplante inicial e a longo prazo

A maioria das mortes ocorre no período inicial pós-transplante hepático. As causas de morte e de perda do enxerto variam de acordo com o período de tempo desde a TH. As infeções e as complicações cirúrgicas intraoperatórias e perioperatórias são responsáveis por quase 60% das mortes ou perdas de enxertos no primeiro ano após a operação, enquanto as neoplasias *de novo* e as doenças cardiovasculares são as principais causas posteriores de morte.

A recidiva da doença hepática subjacente, em particular da infeção por hepatite C, é uma causa cada vez maior da disfunção tardia do aloenxerto. A prevalência da rejeição aguda e crónica tem diminuído constantemente durante os anos anteriores, principalmente devido a novos tratamentos imunossuppressores potentes. Aproximadamente 15–30% de recetores de TH desenvolvem um ou mais episódios de rejeição celular aguda, a qual pode ser tratada com sucesso através do aumento de imunossupressão em quase todos os doentes. Em contraste, a rejeição crónica (ductopénica) apenas pode ser tratada de forma eficiente nos casos iniciais e pode resultar na perda do enxerto. Contudo, a taxa de perda de enxertos devido a rejeição ductopénica diminuiu substancialmente para menos de 2%. Por conseguinte, as rejeições agudas ou crónicas são complicações invulgares que resultam em disfunção do aloenxerto ou em morte.

Manejo da recidiva do VHC

A recidiva de hepatite C é universal após a TH em doentes com ARN do VHC detetável [380]. A progressão da hepatite C é acelerada após a TH, e os recetores infetados com VHC têm uma taxa de sobrevida do enxerto e do doente reduzida em comparação com recetores VHC negativos [381]. Aproximadamente um terço dos recetores de TH infetados com VHC sofrerão uma recidiva agressiva de VHC após a TH e correm risco de descompensação clínica e de perda de enxerto [28,382]. O seguimento de doentes com hepatite C recorrente é geralmente realizado através de biopsias hepáticas protocoladas, as quais são usadas para avaliar o nível de necroinflamação e a fase de fibrose, bem como para excluir outras potenciais causas de lesão do enxerto (rejeição, toxicidade de medicamentos). A identificação precoce de doentes com hepatite C progressiva é fundamental e a biopsia hepática, a medição do gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) ou a elastografia transitória (TE), realizadas um ano após a TH, demonstram uma excelente capacidade para identificar «desenvolvimentos rápidos» de fibrose [383–385]. Com efeito, a presença de fibrose substancial (F $\geq$ 2 METAVIR), a hipertensão portal (HVPG $\geq$ 6 mmHg) ou os valores elevados de TE (>8,6 kPa) um ano após a TH são excelentes preditores para identificar a perda do enxerto. Estes doentes devem ser tidos em consideração para tratamento antivírico precoce. A elastografia pode ser repetida, ao longo do tempo, para

avaliar a progressão da fibrose sem a necessidade de utilizar um teste invasivo.

Recomendações:

- O seguimento da hepatite C recorrente após a TH deve incluir uma avaliação regular da lesão do enxerto. A biopsia hepática, a medição de HVPG ou a elastografia transitória são ferramentas úteis para a avaliação de lesões do enxerto e devem fazer parte do protocolo de seguimento destes doentes (Grade II-2)

Tratamento do VHC após a TH

Quando a erradicação do VHC não for viável antes da TH, o enxerto fica universal e imediatamente infetado após o procedimento. A infeção por VHC após a TH é caracterizada por uma progressão fibrótica acelerada em direção à hepatite crónica e à cirrose. A fibrose é a principal consequência de um processo de reparação desequilibrado que ocorre no fígado em resposta à lesão viral.

O tratamento antivírico após a infeção do enxerto pode ser iniciado nas fases iniciais (tratamento preventivo) ou quando a lesão do fígado já estiver estabelecida [386]. Durante os primeiros meses após a TH, os doentes ainda se encontram sob imunossupressão forte, correndo o risco de infeções oportunistas ou de complicações cirúrgicas e em tratamento com diversos medicamentos. Vários ensaios que avaliam os tratamentos preventivos com PegIFN e RBV nas fases iniciais após a TH indicaram eficácias muito reduzidas e uma tolerabilidade baixa devido à existência de insuficiência renal, infeções e citopenia. Até à data, a abordagem mais comum e clássica para o tratamento de hepatite C após a TH tem sido o início do tratamento antivírico, após confirmação da lesão histológica [27,28]. As taxas gerais de RVS com PegIFN mais RBV têm sido baixas (30–40%) após a transplantação, sendo a principal explicação para o caso as taxas elevadas de descontinuação do tratamento (20–38%), as reduções da dosagem do medicamento (66–73%) e a observação de uma tolerância baixa nestes doentes. Os recetores de transplante hepático são propensos à toxicidade hematológica (em particular, anemia). Embora o risco de rejeição não seja elevado, a sua ocorrência foi observada em ~5% de doentes tratados com IFN. Diferentes séries avaliaram a segurança e a eficácia da terapêutica tripla com inibidores da protease de primeira geração (telaprevir ou boceprevir) em mais de 300 recetores de transplante hepático infetados com VHC [387–389]. A maioria destes doentes já apresentava fibrose substancial no enxerto ($\geq$ F2) ou hepatite colestatia fibrosante aquando do início do tratamento e, aproximadamente, metade dos doentes já tinha experiência terapêutica após a TH. No geral, as taxas de RVS12 indicadas variaram de 48% a 59%. Não obstante, a taxa de SAE que originou a descontinuação do tratamento (13–26%) foi elevada. A anemia foi o acontecimento adverso mais frequente e a utilização de eritropoietina e a necessidade da redução da dose de RBV foram quase universais. Apenas um estudo prospetivo avaliou a segurança e a eficácia da terapêutica tripla com telaprevir em doentes infetados com o genótipo 1 com recidiva menos grave: os resultados finais sugerem um bom perfil de segurança e uma melhor eficácia, com RVS12 de 72% (53 de 74 doentes) [390]. Visto o telaprevir e o boceprevir serem substratos e inibidores do sistema CYP3A4 (bem como do transportador da P-glicoproteína), os doentes necessitam de ajustes substanciais nas doses de CsA e Tac. Os níveis dos medicamentos têm de ser monitorizados de perto quando o tratamento é iniciado, bem como quando os inibidores de proteína são interrompidos [391].

Atualmente, todos os doentes infetados com VHC que tenham sido submetidos a um transplante hepático devem cumprir tratamentos sem IFN, se disponíveis.

A segurança e a eficácia de sofosbuvir mais RBV, administrados durante 24 semanas, foi investigada num estudo piloto de grupo único de fase II em 40 doentes (naíve ao tratamento e com experiência terapêutica) com recidiva de hepatite C, no mínimo, 6 meses após a TH [392]. Os doentes com cirrose descompensada foram excluídos. A RVS24 foi alcançada em 70%. Apesar do tamanho reduzido da amostra, o perfil de segurança foi positivo e a maioria dos efeitos secundários registados foram ligeiros. De forma semelhante, em 2013, foi iniciado um programa de uso compassivo de sofosbuvir mais RBV em doentes com recidiva grave de hepatite C após a TH. Os resultados dos primeiros 104 doentes (incluindo alguns com hepatite colestática fibrosante) foram comunicados recentemente [393] e indicaram taxas de RVS12 superiores a 50%. Ainda mais importante, considerou-se que o estado clínico dos doentes melhorou substancialmente (redução ou desaparecimento da descompensação clínica, melhoria substancial da função hepática) em, aproximadamente, 2/3 dos indivíduos. Tanto a eliminação viral como a melhoria clínica foram significativamente maiores em indivíduos com recidiva grave precoce (diagnosticada durante o primeiro ano após a TH) do que naqueles com cirrose avançada anos após a TH. Estes resultados podem ser considerados excelentes, tendo em conta os resultados da progressão da doença.

A segurança e a eficácia de paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, dasabuvir e RBV foram avaliadas em 34 recetores de transplante hepático infetados com o genótipo 1. Os doentes não tinham experiência de tratamento e tinham uma fibrose ligeira. A segurança foi positiva e as taxas de RVS12 foram bastante elevadas (97%). Devido às interações de paritaprevir/ritonavir com Tac e CyA, foram necessárias alterações da imunossupressão durante o tratamento antivírico [394].

Os dados de um ensaio clínico que avaliou a eficácia e a segurança da combinação de dose fixa de sofosbuvir e ledipasvir com RBV, durante 12 ou 24 semanas, foram recentemente publicados [395]. O estudo incluiu doentes naíve ao tratamento e com experiência terapêutica com infeção do genótipo 1 ou 4, com todas as fases de fibrose (F0 a F4), incluindo doentes com cirrose descompensada Child-Pugh B e C [395]. As taxas de RVS foram de 97% (108/111) em doentes F0-F3, 96% (49/51) em doentes de Child-Pugh A e 84% (37/44) em doentes de Child-Pugh B. Não existiram diferenças em termos de eficácia entre as 12 e 24 semanas de tratamento e a combinação registou um excelente perfil de segurança. As pontuações MELD na semana 4 pós-tratamento melhoraram na maioria de doentes de Child-Pugh A e B que atingiram a eliminação viral.

Os dados de coortes da vida real, com uma combinação de sofosbuvir e simeprevir, com ou sem RBV durante 12 semanas, foram recentemente comunicados. A RVS12 foi alcançada em 91% (60/66) dos doentes infetados com o genótipo 1, a maioria dos quais com experiência terapêutica, com um terço a estar infetado com fibrose ou cirrose avançada [396]. No estudo da coorte da vida real TARGET, no qual a maioria dos doentes tinha experiência terapêutica e mais de metade sofria de cirrose, a combinação de sofosbuvir e simeprevir produziu uma taxa de RVS4 de 90% (61/68) [397].

O impacto da clearance do VHC no contexto de transplante é elevado devido ao curso acelerado da doença. Este último é especialmente relevante em indivíduos com doença hepática avançada: a fibrose hepática pode regredir, os valores de HVPg podem melhorar e, no final, a taxa de sobrevida do doente é melhor quando comparada com os indivíduos sem reação ou sem tratamento [398,399]. Embora estes dados derivem de coortes com tratamento à base de IFN, o mais provável é serem aplicáveis a todos os trata-

mentos, independentemente do tipo de regime antivírico usado. Tal é adicionalmente consubstanciado por dados do programa compassivo de sofosbuvir já debatido.

O desenvolvimento de antivíricos de ação direta representa o início de uma nova era para o tratamento de doentes com VHC.

Recomendações:

- O tratamento antiviral é recomendado para todos os doentes com recidiva de hepatite C. O tratamento deve ser iniciado cedo em pessoas com lesões substanciais no enxerto ($F \geq 2$). A RVS está associada a melhores resultados nestes doentes (**Grade II-1**)
- O tratamento com PegIFN e RBV tem uma eficácia reduzida (RVS ~35%) e já não é recomendado neste contexto (Grade II-2). A adição de um inibidor de proteínas de primeira geração (boceprevir, telaprevir) em doentes infetados com o genótipo 1 aumenta a eficácia mas também aumenta os efeitos secundários, tendo deixado de ser recomendada para recetores de TH (**Grade II-2**)
- As combinações sofosbuvir/ledipasvir mais RBV e sofosbuvir mais simeprevir (com ou sem RBV) são seguras e proporcionam taxas de RVS elevadas em recetores de TH infetados com o genótipo 1 e 4, incluindo doentes cirróticos. O Sofosbuvir por si só, ou em conjunto com ledipasvir, já demonstrou ser seguro e eficaz em formas graves de recidiva (ou seja, hepatite colestática fibrosante) (Grade II-1). Em doentes sem experiência em tratamento e com uma recidiva ligeira, a combinação de AB-T450/r, ombitasvir, dasabuvir e RBV demonstrou uma eficácia elevada, mas é necessário realizar ajustes de ciclosporina e Tac devido às interações medicamentosas (**Grade II-1**)
- Estão a ser avaliados outros regimes sem IFN em ensaios clínicos (**Grade III**)
- São necessários mais dados sobre farmacocinética e estudos sobre interações medicamentosas em recetores de TH (**Grade III**)

Prevenção e tratamento de recidiva do VHB

Antes da utilização de imunoglobulina de hepatite B (HBIG), no início da década de 1990, mais de 75%–80% dos enxertos hepáticos ficaram infetados em doentes infetados com VHB. O risco de infeção do enxerto era elevado (~70%) entre indivíduos com cirrose relacionada com VHB, intermédio (~40%) entre indivíduos com cirrose relacionada com VHD e reduzido (<20%) entre doentes com insuficiência hepática aguda. Os níveis elevados de ADN do VHB aquando da TH constituem o fator determinante mais importante de recidiva da hepatite B [400].

Nas últimas duas décadas, a disponibilidade de HBIG e NUC alterou o prognóstico para doentes com VHB que tenham sido submetidos a TH ao reduzir a recidiva de infeção. Os doentes submetidos a TH devido a cirrose relacionada com VHB registam, atualmente, excelentes resultados a longo prazo, com taxas de sobrevida a 5 anos iguais ou superiores a 80% [18,401]. Estes números são comparáveis ou mesmo superiores aos dos indivíduos submetidos a TH devido a outras doenças hepáticas crónicas.

Prevenção de recidiva de VHB após a TH

Samuel *et al.* [400] indicou uma ampla redução na infeção do enxerto (de 75% para 33%) e um aumento na taxa de sobrevida a 3 anos (de 54% para 83%) em doentes submetidos a tratamento a longo prazo com HBIG parenteral, iniciada aquando da TH. A HBIG atua, provavelmente, através de vários mecanismos diferentes, como a ligação a víriões circulantes, o bloqueio do recetor de VHB em hepatócitos e a promoção de lise de células infetadas pela citotoxicidade dependente de anticorpos e mediada por células. Contudo, a monoterapia com HBIG ainda resultou em níveis

inaceitáveis de recidiva da hepatite B em indivíduos com níveis detetáveis de ADN do VHB quando da TH. Assim, a estratégia atual para prevenir a recidiva da infecção por VHB após a TH inclui uma combinação de HBIG e NUC (geralmente, lamivudina), com uma taxa de sucesso superior a 90% [402–404]. Entre os mais de 2.162 doentes tratados com regimes de HBIG variáveis e lamivudina, apenas se registou a recidiva da infecção por VHB em 143 doentes (6,6%) durante um período de seguimento de 6–83 meses [402]. Em acréscimo, uma meta-análise de seis estudos revelou que a combinação de HBIG e lamivudina (em comparação com apenas HBIG) reduziu a recidiva de VHB e de mortes relacionadas com VHB em mais de 10 vezes [405]. A estratégia ideal para doentes que desenvolveram uma resistência a lamivudina não se encontra bem estabelecida, mas o tenofovir é utilizado nesta situação. No contexto de TH, deve ter-se sempre em consideração a nefrotoxicidade, e a função renal deve ser cuidadosamente monitorizada devido à utilização concomitante de ICN.

Devido ao elevado custo de HBIG, vários estudos avaliaram a eficácia de doses inferiores de HBIG, injeções intramusculares ou subcutâneas, ou mesmo da remoção de HBIG em doentes selecionados. Todas estas estratégias profiláticas minimizadas, em conjunto com NUC, preveniram, de modo eficaz, a recidiva. Em Gane *et al.* [406] foi indicada uma taxa de recidiva de apenas 4% 5 anos após a administração de injeções intramusculares de HBIG nos doentes (400–800 UI/mês) em conjunto com lamivudina. É importante salientar que esta abordagem reduziu os custos até 90%, em comparação com regimes de HBIG intravenosos de doses elevadas. Um curso breve de HBIG mais lamivudina, seguido por monoterapêutica de lamivudina, foi eficaz em doentes com níveis indetectáveis de ADN do VHB aquando da transplantação [407]. Por conseguinte, a remoção de HBIG, com NUC, parece ser uma abordagem viável em doentes HBeAg negativos submetidos a TH com níveis indetectáveis de ADN do VHB.

Visto os tratamentos com NUC terem ficado mais eficientes, a questão de HBIG ser necessária de todo tem sido debatida. O estudo mais abrangente recentemente publicado por Fung *et al.* [408], utilizando profilaxia com NUC (sem HBIG), sugere que se trata de uma estratégia viável: a taxa de recaída virológica em 176 doentes tratados com entecavir a 3 anos foi de 0%. Os dados preliminares sobre segurança e eficácia, com tenofovir e emtricitabina, com ou sem HBIG, também foram comunicados [409]. Alguns destes doentes apenas tratados com NUC podem registar a recidiva de AgHBs na ausência de ADN do VHB detetável ou da elevação de ALT. Isto coloca o problema de decidir se aquilo que pretendemos é a prevenção da infecção do enxerto (o que necessitaria da utilização de HBIG) ou apenas o controlo da infecção recorrente (neste caso, a HBIG provavelmente não é necessária) [409]. Visto a profilaxia específica para a reinfeção por VHD não estar disponível, a estratégia mais eficaz para evitar a reinfeção por VHD é a profilaxia de VHB padronizada com HBIG e tratamento antivírico.

Recomendações:

- A combinação de HBIG e NUC é uma estratégia eficaz para prevenir a recidiva do VHB na maioria dos doentes infetados por VHB submetidos a LT (**Grade I**)
- Os doentes com ADN do VHB indetectável aquando da TH e sem história de resistência a NUC são os melhores candidatos para usar uma dose reduzida de HBIG ou um curso breve de HBIG (1–3 meses), seguido de monoterapia com NUC (**Grade I**)
- A monoterapia com entecavir ou tenofovir parece ser eficaz no controlo da recidiva da infecção, mas provavelmente não é suficiente para prevenir a infecção por VHB no enxerto (**Grade II-2**)

Tratamento da recidiva de VHB após a TH

A recidiva é caracterizada pelo reaparecimento de AgHBs no soro e por níveis quantificáveis de ADN; é frequentemente associada a evidências clínicas de doença recorrente. O objetivo do tratamento é controlar a replicação do VHB ao longo do tempo, de forma a prevenir a perda do enxerto. O entecavir pode ser uma melhor opção para indivíduos com insuficiência renal. O tenofovir é a melhor alternativa para doentes com resistência a lamivudina [17].

Recomendações:

- O tratamento da recidiva de VHB deve ser iniciado imediatamente com entecavir ou tenofovir (**Grade II-3**)

Profilaxia em doentes que recebem fígados de dadores anti-HBc positivos

Em Cholongitas *et al.* [179] foram analisados 38 estudos sobre a utilização de fígados de dadores anti-HBc positivos em 788 receptores AgHBs negativos. A probabilidade de infecção por VHB *de novo* de receptores que não receberam imunoprofilaxia foi tão elevada quanto 47,8% em doentes seronegativos (anti-HBc negativos e anti-HBs negativos) e de 15,2% em doentes com marcadores serológicos de infecção anterior (anti-HBs e/ou anti-HBc positivos). A infecção por VHB foi especialmente reduzida (1,5%) em receptores anti-HBc e anti-HBs positivos. A imunoprofilaxia pós-transplante contra o VHB reduziu, substancialmente, a probabilidade de infecção *de novo*, de 28% (sem profilaxia) para 8,2% (profilaxia).

Foram testadas diferentes estratégias de profilaxia após a TH (apenas HBIG, apenas lamivudina, combinação de HBIG e lamivudina e/ou vacinação anti-VHB) em doentes que receberam fígados de dadores anti-HBc positivos. Contudo, a monoterapia com lamivudina é o tratamento com melhor relação custo-eficácia devido às taxas reduzidas de infecção do enxerto (<3%). A HBIG não deve ser usada em doentes AgHBs negativos que receberam um fígado de um dador anti-HBc positivo.

Recomendações:

- A profilaxia da recidiva do VHB em doentes que receberam um fígado de um dador anti-HBc positivo deve ser iniciada imediatamente após a TH, caso os receptores não possuam anti-HBs (**Grade II-2**)
- A monoterapia com lamivudina é o tratamento com a melhor relação custo-eficácia. A HBIG não deve ser usada em doentes AgHBs negativos que tenham recebido um fígado de um dador anti-HBc positivo (**Grade II-2**)

Manejo de doentes submetidos a transplante devido a doença hepática alcoólica

Os resultados pós-transplante em doentes submetidos a TH devido a doença hepática alcoólica são bons, semelhantes aos de indivíduos transplantados devido a outras formas de doença hepática [410]. A história natural do alcoolismo é, muitas vezes, um padrão de surto-remissão de consumo de álcool, o que significa que é fundamental proceder a uma avaliação rigorosa da doença antes de indicar uma TH e que é necessário um seguimento após o procedimento para se conseguir obter êxito. Devido à inexistência de uma definição geralmente aceite de recidiva de consumo de álcool, as taxas de recidiva são altamente variáveis, entre 10–50% [411,412], o que é, como esperado, substancialmente inferior em comparação com a população não transplantada. A maioria destes estudos define a recidiva como qualquer consumo de álcool, independentemente da quanti-

dade. Foi demonstrado que a maioria dos doentes permanece abstinente ou apenas consome pequenas quantidades de álcool após a TH [413]. Estudos de longo prazo têm demonstrado que o consumo ocasional ou moderadamente pesado não afeta a função do enxerto ou sobrevida do doente. Quase 10–20% dos reinidentes apresentarão um padrão nocivo de consumo de álcool [414]. Apesar das diferenças na literatura, a maioria dos estudos sugere que o consumo de álcool nocivo após a TH está associado a uma menor taxa de sobrevida [411,415,416]. A menor taxa de sobrevida em reinidentes é bastante evidente em estudos de seguimento de 10 anos [42,415]. Contudo, em estudos de seguimento de 5 anos, esta diferença é menos óbvia [417,418]. Por conseguinte, todos os doentes com um historial de doença hepática alcoólica devem ser incentivados a permanecer totalmente abstinentes de álcool após a TH e a iniciar tratamento psiquiátrico, ou aconselhamento, se registarem uma recidiva regular do consumo de álcool no curso pós-operatório.

Visto os doentes com doença hepática alcoólica serem, várias vezes, grandes fumadores, é importante ter presente a maior incidência de neoplasias orofaríngeas: deve ser realizado um exame completo ao trato oral antes da transplantação e também periodicamente após esta.

Recomendações:

- Todos os doentes com um diagnóstico anterior de doença hepática alcoólica devem ser incentivados a permanecer abstinentes de álcool após a TH (**Grade II-2**)
- No caso de recaída regular em termos de consumo de álcool, os doentes devem iniciar tratamento psiquiátrico ou aconselhamento (**Grade II-3**)
- O seguimento especializado é relevante para avaliar o consumo excessivo de álcool após a TH, visto o consumo nocivo, embora não muito frequente, esteja associado à diminuição da sobrevida do doente (**Grade II-2**)

Recidiva de doença hepática não alcoólica

A NAFLD e a NASH, *de novo* ou recorrentes, são normalmente observadas após a TH [419,420]. O IMC antes e depois da TH, diabetes mellitus, hipertensão arterial e hiperlipidemia são os principais fatores de risco para NAFLD/NASH após a TH. Pode ocorrer o início ou a recidiva de NAFLD/NASH com transaminases elevadas no soro e/ou com características típicas em ultrassons. Contudo, de forma a diferenciar NAFLD/NASH de outras causas de testes hepáticos elevados, pode ser necessária uma biopsia hepática.

Até agora, não existem evidências de que a recidiva de NASH pode originar fibrose substancial ou, inclusive, cirrose hepática. Contudo, a maioria destes estudos estão limitados por períodos curtos de seguimento [421]. Não podem ser feitas recomendações específicas sobre a prevenção e sobre o tratamento da recidiva de NASH, exceto para evitar o aumento excessivo de peso e para o controlo de diabetes e de dislipidemia.

Embora não existam dados sólidos que sugiram uma estratégia imunossupressora específica para doentes submetidos a TH devido a cirrose de NASH, a minimização de corticosteroides parece prudente.

Recomendações:

- Pode ser necessário realizar uma biopsia hepática para confirmar NAFLD/NASH recorrente ou *de novo* e para excluir outras causas de testes hepáticos bioquímicos elevados (**Grade III**)
- Não pode ser feita nenhuma recomendação específica em relação à prevenção e ao tratamento de NAFLD e NASH em receptores de TH, exceto para evitar o aumento excessivo de peso e para o controlo de diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial (**Grade III**)

Recidiva de doença hepática colestática

A recidiva de HAI, CBP e CEP varia entre 10–50%. Contudo, o impacto do funcionamento do enxerto e da taxa de sobrevida do doente é mínimo [422,423]. Não obstante, um estudo recente demonstrou que a recidiva de CEP pode provocar a perda do enxerto em até 25% dos doentes com doença recorrente [157]. Em acréscimo, a taxa de recidiva de CEP parece ter aumentado na TH de dador vivo [424].

Recomendações:

- A recidiva da doença autoimune e hepática colestática deve ser confirmada através de biopsia hepática e/ou de colangiografia (CEP) (**Grade II-3**)
- Não existem evidências da utilização profilática de ácido ursodesoxicólico em doentes transplantados devido a CBP e CEP (**Grade III**)

Manejo da recidiva de CHC

A literatura sobre o manejo da recidiva do CHC após a transplantação é muito reduzida. A maioria dos esforços foram envidados numa seleção cuidadosa de candidatos para transplantação, de forma a minimizar a recidiva do CHC. Esta última está associada a um prognóstico reservado, visto as opções terapêuticas, aquando do diagnóstico, serem, geralmente, muito reduzidas: A recidiva do CHC ocorre em 8–20% dos receptores e é geralmente observada durante os 2 primeiros anos após a TH, com uma taxa de sobrevida mediana inferior a 1 ano [83].

Um dos principais tópicos de investigação em doentes submetidos a TH devido a CHC é o efeito da imunossupressão na recidiva do CHC. Não existem RCT disponíveis para demonstrar que a imunossupressão mais forte está associada a um risco superior de recidiva. Em relação ao potencial impacto dos inibidores mTOR na recidiva do CHC, esta continua a ser uma questão alvo de debate. Os inibidores mTOR têm adquirido popularidade no contexto da transplantação devido à sua baixa nefrotoxicidade e ao seu potencial efeito antitumor. A via de mTOR é um regulador fundamental da proliferação celular e da angiogénese envolvidas na carcinogénese. SRL e EVR foram aprovados pela Food and Drug Administration para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após a falha do tratamento de primeira linha (sunitinib ou sorafenib). Não obstante, os únicos dados sólidos que demonstram um impacto dos inibidores mTOR no desenvolvimento do CHC baseiam-se em modelos pré-clínicos [425]. Os dados clínicos que sugerem um possível benefício dependem de análises piloto não controladas e retrospectivas [83,425,426]. Atualmente, os inibidores mTOR estão a ser analisados em diversos ensaios clínicos quanto ao tratamento de CHC avançado e como tratamento adjuvante em doentes com CHC após a TH e TACE. Os resultados destes ensaios serão conhecidos nos próximos anos [425].

Um RCT abrangente em doentes não transplantados demonstrou

que o tratamento sistémico com o inibidor multiquinase sorafenib prolongou a taxa de sobrevida em doentes com CHC avançado [427]. Visto a maioria de recidivas de CHC após a TH estarem associadas à disseminação sistémica de tumores, alguns estudos retrospectivos de coorte, alguns relatórios de casos isolados e um pequeno estudo de caso-controlo analisaram a segurança e a eficácia do sorafenib neste contexto [428,429]. Embora os dados sugiram que o sorafenib possa estar associado a uma vantagem na taxa de sobrevida com um perfil de segurança aceitável, não é possível fazer uma recomendação sobre a sua utilização com base nos dados atuais.

Encontra-se uma situação diferente em doentes que passaram para uma cirrose hepática ao longo dos anos, na maioria dos casos devido a uma recidiva da hepatite C. Nesta última situação, é possível a ocorrência de CHC *de novo* e o tratamento deve, provavelmente, seguir os mesmos algoritmos usados para doentes imunocompetentes: é possível a indicação de ressecção hepática, ablação por radiofrequência ou TACE (quando tecnicamente possível) e, inclusive, de retransplantação, em casos selecionados.

Recomendações:

- Até à data, existem evidências de que o SRL não melhora a taxa de sobrevida a longo prazo sem recidiva após 5 anos (**Grade I**)
- O benefício de SRL é evidente a 3–5 anos em doentes com CHC que se enquadram nos critérios de Milão (**Grade I**)
- O tratamento da recidiva de CHC após a TH deve ser individualizado. Não existem dados que suportem a utilização de sorafenib em casos de recidiva disseminada (**Grade III**)

Manejo da disfunção renal

A maioria dos doentes que sobrevivem aos primeiros seis meses após a TH e sofrem, depois, de função renal insuficiente. Entre 30–80% dos doentes desenvolvem uma doença renal crónica, de fase 3–4, com um risco cumulativo de DRFT, necessitando de diálise de manutenção ou, inclusive, de transplantação renal em 5–9% dos casos, nos primeiros 10 anos após a TH [295,430]. O número de doentes com insuficiência renal após a TH voltou a aumentar, recentemente, devido à implementação da atribuição de aloenxertos com base em MELD e à necessidade de utilizar enxertos marginais.

A insuficiência renal crónica é uma questão bastante importante relativamente à gestão de doentes de TH. A insuficiência renal pode já existir antes da TH, pode desenvolver-se ou ser agravada durante a TH e/ou ocorrer no curso inicial e avançado pós-operatório. A etiologia da função renal insuficiente após a TH depende de vários fatores, incluindo exposição (a longo prazo) a regimes imunossupressores à base de ICN, disfunção renal pré-operatória (síndrome hepatorenal, doenças renais pré-existent), lesões renais agudas perioperatórias e hipertensão, diabetes mellitus, aterosclerose pré- e /ou pós-TH. Os ICN são vistos como responsáveis por >70% dos casos de DRFT após a TH [430]. As lesões renais agudas, bem como as doenças renais crónicas, estão associadas a um risco estatístico substancialmente superior de mortalidade no curso inicial e avançado após a TH [295,431].

Por conseguinte, é obrigatório um rastreio contínuo e tratamento suficiente em relação a possíveis fatores de risco, bem como a monitorização regular da função renal e o ajuste da imunossupressão. De momento, não existe nenhuma norma em relação ao lugar da biópsia renal no contexto de lesões renais após a TH [311]. Foram realizados estudos com o objetivo de prevenir ou

reduzir a insuficiência renal associada a ICN através da utilização de regimes imunossupressores sem ICN ou através da minimização precoce de ICN [310,321,432]. Contudo, até agora, os regimes sem ICN foram associados a uma taxa elevada de rejeição celular aguda.

Recomendações:

- A monitorização contínua da função renal em recetores de TH para a deteção e gestão da doença renal crónica, incluindo o tratamento suficiente de possíveis fatores de risco, é obrigatória e deve ser iniciada imediatamente após a TH (**Grade II-2**)
- A redução ou remoção de imunossupressão associada a ICN ou a utilização de protocolos alternativos sem ICN deve ser tida em consideração, assim que possível, para doentes com função renal insuficiente (**Grade I**)
- O transplante renal deve ser considerado o tratamento ideal para doentes de TH com doença renal de fase terminal (**Grade II-3**)

Prevenção e tratamento de infeções

As complicações infecciosas são uma das principais causas de morbilidade e mortalidade após a transplantação e, de facto, cerca de 2/3 dos indivíduos submetidos a transplante desenvolverão uma infeção após a transplantação. A prevenção de infeções e uma estratégia agressiva de diagnóstico desempenham o papel de alicerces em programas de transplante de órgãos sólidos.

A profilaxia antimicrobiana reduziu a incidência e a gravidade de infeções pós-transplante e contribuiu para uma taxa de sobrevida de doentes mais elevada [433]. De um ponto de vista simplista, é possível dividir o tipo de infeções que ocorrem após a TH em três cronologias diferentes [434]: 1) primeiro mês após o procedimento, no qual são comuns infeções nosocomiais, maioritariamente relacionadas com a cirurgia e com cuidados pós-operatórios; 2) 2–6 meses após a transplantação, quando a imunossupressão regista o seu índice máximo e as infeções oportunistas e a reativação de infeções latentes são a principal causa de morbilidade; e 3) mais de 6 meses após o procedimento, quando as infeções adquiridas na comunidade representam a principal fonte de problemas.

Infeções bacterianas

Os agentes patogénicos bacterianos são as causas mais comuns de infeção após a TH. As bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, são as mais comuns numa maioria de séries. As infeções bacterianas implicam, principalmente, o local da cirurgia, a cavidade abdominal, o trato urinário e a corrente sanguínea. Embora as infeções do local da cirurgia estejam associadas a um aumento da taxa de morbilidade, as infeções intra-abdominais estão associadas ao aumento da mortalidade e à perda de enxerto [435].

Infeções virais

CMV. A infeção por CMV continua a ser a infeção oportunista mais substancial nos recetores de transplantes hepáticos. Foi demonstrado que uma estratégia profilática adequada reduz, substancialmente, a incidência desta infeção, mas continua a produzir uma morbilidade relevante. As síndromes clínicas mais comuns são viremia, supressão da medula óssea e o envolvimento do trato gastrointestinal (ou seja, colite) e do fígado (hepatite) [436,437].

A utilização de dadores CMV seropositivos em recetores CMV seronegativos aumenta o risco do desenvolvimento de infeção por CMV, bem como episódios anteriores de rejeição aguda e a

utilização de imunossupressão intensa.

O tratamento com ganciclovir ou valganciclovir deve ser implementado em doentes com viremia persistente ou crescente (infecção por CMV) e em todos os indivíduos nos quais a infecção por CMV progrida para doença de CMV. A detecção de viremia por CMV-PCR durante os primeiros meses após a TH é fundamental para o diagnóstico precoce desta infecção comum [433,436,437]. A administração intravenosa de ganciclovir ou oral de valganciclovir é o tratamento de eleição para doentes com doenças ligeiras, enquanto a administração intravenosa de ganciclovir deve ser usada em doentes com infecções mais graves [436,437].

EBV. Os doentes com seropositividade de EBV antes da TH e os doentes tratados com regimes imunossupressores agressivos (ou seja, globulina antilinfocitária), correm um risco superior de desenvolverem doenças linfoproliferativas pós-transplante (PTLD) [438]. Deve-se sempre suspeitar de PTLD em doentes submetidos a transplantes hepáticos, especialmente naqueles de alto risco, que apresentem febre, perda de peso e suores noturnos, mesmo na ausência de linfadenopatia. Visto a viremia por EBV não constituir um diagnóstico para PTLD associadas a EBV, deve ser realizada uma análise radiográfica [439].

O primeiro passo no tratamento de doentes com PTLD é a redução da terapêutica imunossupressora. Podem ser necessários tratamentos adicionais, incluindo rituximab, quimioterapia, radiação e cirurgia, caso não se obtenha nenhuma resposta através da redução da imunossupressão. Deve ser sempre realizada uma avaliação multidisciplinar, incluindo por parte de um oncologista.

HEV. Apesar de a prevalência da infecção por HEV em recetores de transplante hepático na Europa Central ser reduzida, esta pode provocar hepatite no enxerto e a disfunção do enxerto após a TH. Por conseguinte, o rastreio de ARN de HEV deve fazer parte dos testes de diagnóstico de doentes avaliados para a realização da TH.

Infeções fúngicas

Durante as últimas duas décadas, a incidência geral de infeções fúngicas permaneceu inalterada. Contudo, foi observada uma redução substancial na incidência de candidíase invasiva e um aumento insignificante de aspergilose invasiva [440]. Os fatores de risco identificados para infeções fúngicas invasivas são: uma diminuição na duração da operação de transplante, os requisitos de transfusão intraoperatórios, o tempo de isquemia fria, a utilização de anastomose biliar em Y de Roux, a TVP, os episódios de rejeição comprovada por biopsia, a retransplantação e o tratamento de substituição renal [440–442].

O diagnóstico de infeções fúngicas invasivas é complicado, visto as hemoculturas serem relativamente insensíveis. Existem outros testes que apresentam uma precisão variável: os testes de beta-D-glucana (para *Candida*) e de galactomanana (para *Aspergillus*) apresentam uma precisão inconsistente, enquanto os testes de antígeno criptocócico cefalorraquidiano e sérico são altamente fiáveis [437]. O tratamento antifúngico depende da seleção adequada do medicamento e de uma redução da imunossupressão.

Espécies de *Candida*. A fungemia ou a peritonite devida a *Candida albicans* e *Candida* não *albicans* (por exemplo, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) são as principais causas de uma infecção precoce invasiva após a TH. Recomenda-se a profilaxia oral contra as espécies de *Candida*, durante os primeiros meses, pois esta reduz a mortalidade provocada por infecção fúngica. De momento, o fluconazol é o agente antifúngico usado mais frequentemente [443].

***Aspergillus*.** A infecção por espécies de *Aspergillus* pode ser ativa em indivíduos colonizados antes da transplantação, ou como resultado de exposição a novos ambientes ou exposição nosocomial. Os pulmões são o principal local de infecção, e a disseminação envolve, geralmente, o sistema nervoso central. Os sinais clínicos de infecção do sistema nervoso central requerem avaliações radiológicas e do líquido cefalorraquidiano.

A profilaxia contra *Aspergillus* apenas é recomendada em certas situações de alto risco: uso prolongado de corticosteroides antes da transplantação (como HAI), insuficiência renal aguda que necessite de hemodiálise, insuficiência hepática aguda, retransplantação, taxa de transfusão elevada durante a cirurgia, reexploração precoce após a TH e manutenção de insuficiência renal após a TH. Se o risco de infecção for moderado, a inalação de anfotericina B é o tratamento de eleição, mas se o risco for elevado (3 ou mais fatores de risco), recomenda-se a utilização de micafungin [437].

***Pneumocystis jirovecii*.** A pneumonia por *Pneumocystis* é rara durante a profilaxia de trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX) [444]. A profilaxia contra *Pneumocystis jirovecii* é principalmente conseguida através de um período de 6–12 meses a cotrimoxazol (é possível utilizar dapsona ou pentamidina em caso de alergia a sulfonamida) [437,444]. A apresentação clínica é enganadora, com a ocorrência precoce de falta de ar, mas com resultados relativamente subtis exibidos numa radiografia do tórax. TMP-SMX é o agente de eleição, mas este pode provocar toxicidade renal. Os corticosteroides são úteis como tratamento adjuntivo para reduzir a inflamação pulmonar e reduzir a fibrose pós-infecção.

Micobactérias

É possível diagnosticar a tuberculose ativa em 0,47–2,3% dos doentes submetidos a transplante hepático, maioritariamente nos primeiros 12 meses após a TH [445,446]. A febre, os suores noturnos e a perda de peso são sintomas comuns. Contudo, visto a tuberculose extrapulmonar estar presente com maior frequência em doentes submetidos a transplantes hepáticos, em comparação com a população geral, podem ocorrer apresentações atípicas.

O tratamento da tuberculose latente é relevante, visto o diagnóstico desta infecção em doentes de transplante nem sempre ser fácil e esta ter uma elevada taxa de mortalidade. O tratamento com isoniazida durante 9 meses (suplementado com vitamina B6) é o tratamento padrão e deve ser indicado nas seguintes situações: Prova cutânea positiva de PPD, história de tuberculose não tratada, resultados de radiografia do tórax compatíveis com tuberculose.

O tratamento da tuberculose ativa em recetores de transplante hepático não se encontra normalizado e não se baseia em RTC [447]. Sobretudo, o tratamento para a tuberculose ativa é complicado pelas interações entre medicamentos antituberculosos e imunossupressores, e pela possível hepatotoxicidade associada ao tratamento de primeira linha para a tuberculose [445]. Por conseguinte, em casos de tuberculose não grave, o tratamento deve incluir isoniazida e etambutol, evitando-se as rifamicinas. A levofloxacina pode substituir a isoniazida, caso a utilização desta não seja possível. Os doentes com tuberculose grave devem ser tratados com rifamicina durante as fases iniciais e de manutenção.

Recomendações:

- Deve ser implementada a profilaxia para CMV durante, no mínimo, 3 meses em doentes em maior risco de desenvolver infecção por CMV (**Grade II-2**)
- Deve-se sempre suspeitar de PTLD em doentes submetidos a transplantes hepáticos, especialmente naqueles de alto risco, que apresentem febre, perda de peso e suores noturnos, mesmo na ausência de linfadenopatia (**Grade III**)
- Recomenda-se a profilaxia oral contra as espécies de *Candida*, durante os primeiros meses, pois esta reduz a mortalidade provocada por infecção fúngica (**Grade II-3**)
- A utilização de profilaxia para o combate de *Aspergillus* apenas é recomendada em situação de alto risco (**Grade II-3**)
- A profilaxia contra *P. jirovecii* com trimetoprim/ sulfametoxazol deve ser administrada em todos os doentes submetidos a transplantes hepáticos durante 6–12 meses (**Grade II-2**)
- O tratamento da infecção por *P. jirovecii* consiste na administração de trimetoprim/sulfametoxazol. Os corticosteroides são úteis como tratamento adjuntivo para reduzir a inflamação pulmonar e reduzir a fibrose pós-infecção (**Grade II-3**)
- Os doentes submetidos a tratamento para tuberculose devem ser monitorizados quanto a possível hepatotoxicidade e quanto a rejeição aguda (**Grade II-3**)

Prevenção e tratamento de diabetes, hipertensão, doença cardiovascular (síndrome metabólica), doença óssea e tumores de novo

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é um desafio de proporções crescentes em termos de gestão dos recetores de TH. As características clínicas da síndrome metabólica, em particular a diabetes mellitus (tipo 2) resistente a insulina, a obesidade, a dislipidemia e a hipertensão arterial, por si só ou em conjunto, contribuem para a morbilidade e mortalidade no pós-operatório. A prevalência da síndrome metabólica situa-se entre 50–60% na população de TH [420]. A diabetes mellitus é diagnosticada em 10–64% de doentes de TH, a obesidade (IMC >30 kg/m²) em 24–64%, a dislipidemia em 40–66% e a hipertensão arterial em 40–85% [437]. Devido à prevalência elevada da síndrome metabólica e respetivas características clínicas diferentes, os recetores de TH correm um risco consideravelmente superior de eventos cardiovasculares e de mortalidade em comparação com uma população geral com correspondência de idade e sexo [448]. Com base em várias publicações, este risco elevado de doenças cardiovasculares varia de, aproximadamente, 10%, a cinco anos, até 25%, a 10 anos [448,449]. Por conseguinte, as doenças cardiovasculares são responsáveis por quase um quarto das mortes durante o seguimento a longo prazo após a TH [449,450].

Várias publicações mostraram que os regimes imunossuppressores atualmente em vigor provocam uma exacerbação de distúrbios sistémicos e metabólicos pré-existentes e de hipertensão arterial *de novo* pós-TH, de hiperlipidemia, diabetes e obesidade [449].

Por conseguinte, é obrigatório proceder a uma estratificação do risco cardiovascular contínuo e a uma gestão agressiva da síndrome metabólica, em particular à deteção e ao tratamento rápidos de distúrbios metabólicos, bem como à modificação de fatores de risco, incluindo a adaptação do regime imunossupressivo, de forma a evitar a morbilidade cardiovascular e a mortalidade.

Em doentes tratados com inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), devem ser sempre possíveis interações com ICN, devido ao facto de as estatinas e os ICN serem metabolizados pelo citocromo P450–3A4. Tal pode originar maiores concentrações de estatinas, com um risco superior de de-

envolvimento de rabdomiólise. Por conseguinte, a administração de estatinas deve ser sempre iniciada a uma dose inferior e gradualmente titulada em direção ascendente, devendo os doentes ser acompanhados de perto para detetar quaisquer possíveis efeitos secundários.

As estatinas hidrofílicas, como a fluvastatina e a pravastatina, são preferenciais, pois não são metabolizadas pelo citocromo P450–3A4 e podem causar menos interações metabólicas.

Recomendações:

- Como os recetores de TH correm um maior risco de doenças cardiovasculares, o tratamento eficaz e imediato de fatores de risco modificáveis, na forma de mudanças de estilo de vida, tratamentos farmacológicos e modificações da imunossupressão, é imperativo para prevenir complicações cardiovasculares graves (**Grade III**)
- Existem vários tratamentos farmacológicos que têm de ser iniciados o mais rapidamente possível para controlar a hipertensão arterial, a hiperlipidemia, a diabetes e a obesidade (**Grade II-3**)
- Uma dieta saudável e programas de exercício regular representam opções de gestão adicionais eficientes (**Grade III**)

Doença óssea

Os doentes com doença hepática terminal apresentam uma densidade óssea inferior comparada com a população de controlo de correspondência etária. A perda óssea regista uma aceleração nos primeiros 6 meses após a TH, independentemente da densidade mineral óssea pré-transplante, e está associada a um risco superior de fraturas, o que causa uma morbilidade pronunciada e uma QdV reduzida [451,452]. Nos primeiros 6–12 meses após a TH, ocorre a inversão da perda óssea e observa-se um aumento da densidade óssea.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da doença óssea pós-transplante, o mais importante é uma densidade mineral óssea reduzida antes da TH [453,454]. No geral, tal pode ser causado por malnutrição e por inatividade física, por malabsorção de vitamina D em caso de doença hepática colestática, pelo uso de esteroides em doentes com HAI e por toxicidade direta em doentes alcoólicos [455]. O regime de imunossupressão pós-TH, especialmente esteroides, o sexo feminino, a idade avançada, o IMC reduzido e a disfunção renal constituem fatores de risco para a densidade mineral óssea reduzida e para uma maior incidência de fraturas.

Por conseguinte, recomenda-se uma medição regular da densidade mineral óssea antes e depois da TH. No caso de osteopenia e de densidade mineral óssea reduzida, deve ser iniciada a suplementação de cálcio e vitamina D e, se tolerável antes da operação, um exercício de suporte de peso. O tratamento com bisfosfonatos deve ser tido em consideração para doentes com osteoporose e/ou fraturas recorrentes.

Recomendações:

- O rastreio da densidade mineral óssea deve ser realizado anualmente em doentes com condições pré-existent de osteoporose e osteopenia e a cada 2–3 anos em doentes com densidade mineral óssea normal. Subsequentemente, o rastreio depende da progressão das alterações da densidade mineral óssea e dos fatores de risco (**Grade II-3**)
- Os doentes de TH com osteopenia devem realizar exercícios regulares de suporte de peso e receber suplementação de cálcio e vitamina D (**Grade II-3**)
- O tratamento com bisfosfonatos deve ser tido em consideração em doentes com osteoporose ou fraturas recorrentes (**Grade II-2**)

Neoplasias de novo

Além das doenças cardiovasculares, as neoplasias *de novo* são a principal causa de mortalidade após o primeiro ano após a TH. Os estudos observacionais demonstraram um risco elevado, 2 ou 3 vezes superior, de câncros dos órgãos sólidos, e um aumento 30 vezes, ou mais, superior da taxa de neoplasias linfoproliferativas em comparação com a população geral [450,456,457]. Vários ensaios indicaram uma incidência de cancro *de novo*, variando de 3% a 26%, particularmente dependente da duração do período de seguimento, com um aumento contínuo de risco de até 19% e 34% a 10 e 15 anos, respetivamente, após a TH [450,456,457].

A principal causa de neoplasias *de novo* no curso após a TH está relacionada com a perda de imunovigilância induzida por agentes imunossupressores, bem como com outros fatores de risco associados à carcinogénese, como infeções virais com potencial oncogénico (por exemplo, EBV, vírus do papiloma humano), CEP, fumar e abuso de álcool. No geral, não é detetada uma maior frequência de muitos dos câncros comuns na ausência dos fatores de risco identificados.

O cancro da pele é a neoplasia *de novo* mais comum em doentes que tenham sido submetidos a TH [458]. Entre estes, os câncros de pele não melanoma, como basiliomas e carcinomas escamosos, são mais frequentes do que melanomas. A sua incidência é 20 vezes superior em recetores de transplante hepático em comparação com uma população com correspondência de idade e sexo, e geralmente tende a ser mais agressivo, recorrente e metastizando-se com maior frequência do que em população não submetida a transplante [459]. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncros da pele não melanoma após a TH incluem: idade avançada, exposição crónica ao sol e queimadura solar, pele clara e um histórico de cancro da pele [460].

Os doentes com cirrose alcoólica correm um risco particularmente superior de desenvolvimento de cancro no trato gastrointestinal superior, orofaríngeo-laríngeo, bem como câncros do pulmão [450,461]. Uma história de tabagismo positivo antes e depois da TH aumenta ainda mais o risco de neoplasias *de novo* pulmonares e de cabeça/pescoço nestes doentes, destacando a importância de deixar de fumar em candidatos a e recetores de TH [462].

Os doentes com seropositividade de EBV antes da TH, e os doentes tratados com regimes imunossupressores mais agressivos (ou seja, globulina antilinfocitária), correm um risco superior de desenvolverem PTLT. Por conseguinte, deve-se sempre suspeitar de PTLT em recetores de transplantes hepáticos, especialmente naqueles de alto risco, que apresentem febre, perda de peso e suores noturnos, mesmo na ausência de linfadenopatia.

Recomendações:

- Justifica-se a implementação de protocolos de rastreio do cancro após a TH, especialmente em populações de risco superior, de modo a detetar tumores *de novo* tumores numa fase precoce e potencialmente curativa (**Grade II-2**)
- Os doentes submetidos a transplante por motivos de doença hepática alcoólica devem submeter-se a um protocolo de vigilância mais intenso para a deteção de câncros no trato gastrointestinal superior, orofaríngeo-laríngeo e câncros do pulmão (**Grade II-3**)
- O doentes submetidos a transplante por motivos de CEP com doença entérica inflamatória associada devem realizar uma colonoscopia anual (**Grade II-3**)

Estilo de vida no seguimento a longo prazo

Qualidade de vida

Os objetivos da transplantação são assegurar a sobrevivência do doente, proporcionar a este o mesmo estado de saúde de que desfrutava antes da doença e atingir um equilíbrio entre a eficácia funcional do enxerto e a integridade psicológica e física do doente. Este é o motivo pelo qual ocorreu uma alteração na avaliação de intervenções médicas no campo da transplantação de órgãos, tal como em outros campos médicos [464,465].

Os parâmetros previamente utilizados, como pareceres clínicos, testes bioquímicos e instrumentais e taxas de sobrevivência, foram complementados com novos indicadores que avaliam a relação entre os custos (humanos e económicos) e os benefícios de qualquer intervenção em termos de QdV [466,467].

Infelizmente, a medição de QdV em recetores de transplantes hepáticos não foi estudada rigorosamente e não se encontra normalizada, tal como indicado por uma análise recente realizada aos instrumentos utilizados para a avaliação da QdV após a TH. Encontram-se disponíveis 50 instrumentos diferentes para a avaliação da QdV em candidatos a ou recetores de transplantes hepáticos. Entre estes, os questionários genéricos de avaliação da saúde são os de utilização mais frequente [468].

Vários estudos avaliaram a QdV durante os primeiros anos após a TH e demonstraram resultados promissores. Contudo, os estudos da avaliação a longo prazo da QdV após a TH são menos otimistas.

Durante o primeiro ano após a transplantação, regista-se, geralmente, uma melhoria da somatização, depressão e ansiedade, voltando estas a piorar durante o período de seguimento a longo prazo, em especial a 1 e 2 anos. Tal deve-se, principalmente, ao facto de, no período inicial pós-transplante, os doentes terem a perceção de uma nova vida, enquanto a longo prazo é possível o desenvolvimento de efeitos secundários, especialmente de imunossupressão. Por outro lado, os resultados de funcionamento mental, físico e de satisfação de vida melhoram substancialmente durante o primeiro ano após a transplantação, e esta melhoria prevalece ao longo do tempo [469]. Outro fator que pode influenciar a QdV a longo prazo após a TH é a etiologia da doença hepática. Tendo em consideração os doentes com VHC submetidos a transplante hepático, as anormalidades histológicas, geralmente observadas nas biopsias protocolares pós-transplante, foram consideradas uma possível causa de ansiedade em doentes 1 ou 2 anos após o transplante. Embora nunca tenha sido demonstrada uma correlação específica entre a recidiva do VHC após a TH e uma redução no domínio físico da QdV, os doentes com recidiva do VHC podem exibir níveis substancialmente superiores de depressão, ansiedade, ansiedade fóbica e ideação paranoica em comparação com doentes VHC negativos [470].

Tendo em consideração os doentes submetidos a transplante devido a doenças hepáticas alcoólicas, não foram comparadas as diferenças entre o regresso destes à sociedade, e a vidas ativas e produtivas, com as situações de recetores de transplantes hepáticos não relacionados com álcool [471].

Curiosamente, um estudo recente descobriu que os doentes submetidos a transplantação devido a doenças autoimunes registaram uma menor QdV nos domínios de funcionamento físico, social, pessoal e de saúde geral [472].

A QdV foi observada a 10 e a 30 anos após a TH, e a perceção que os doentes registaram sobre a respetiva QdV foi geralmente boa, apenas sofrendo uma redução em indivíduos mais idosos que podem desenvolver uma redução na sua capacidade de exer-

cer atividade física em comparação com a população geral [473]. Em termos de sexo, os dados sobre a diferente QdV após a TH em receptores do sexo masculino e feminino continuam a ser controversos [474]. Geralmente, não é registrada nenhuma diferença em termos de QdV pós-transplante entre doentes do sexo masculino e feminino, mas um estudo indicou um nível superior de QdV geral nos receptores do sexo masculino, em comparação com os do sexo feminino [475].

Recomendações:

- A qualidade de vida após a TH deve ser sempre considerada uma medição de resultados (Grau II-2)

Adesão

É amplamente indicado que a eficácia de qualquer tratamento depende da seleção correta da terapêutica e substancialmente da colaboração ativa do doente [476]. A adesão pode ser definida como o nível em que o comportamento de uma pessoa corresponde às recomendações feitas pelo prestador de cuidados de saúde [477–479]. Em doentes antes e depois da transplantação, a adesão a indicações médicas e à terapêutica imunossupressora, em particular, é fundamental para evitar complicações médicas que influenciem negativamente o funcionamento do enxerto, a taxa de sobrevida do doente e aumentem os custos. Em todos os tipos de transplantação, as taxas médias de não adesão variaram de 1 a 4 casos em 100 doentes por ano em termos de uso de substâncias (tabaco, álcool, drogas ilícitas), de 19 a 25 casos em 100 doentes por ano em termos de não adesão a imunossuppressores, dieta, exercício e outros requisitos de saúde. A demografia, o apoio social e a percepção de saúde mostraram uma correlação muito reduzida com a não adesão, enquanto o uso de substâncias antes do transplante anteviu o uso após o transplante [480]. A avaliação da adesão do doente a regimes médicos e a recomendações sobre o estilo de vida é o primeiro passo para perceber os motivos para uma adesão reduzida ou não adesão [481,482].

Embora a baixa adesão seja um fenómeno comum entre doentes de transplante hepático, a literatura sobre o tema continua a ser escassa. A maioria destes estudos foi baseada num pequeno número de doentes e avaliou a adesão com diferentes métodos, o que, várias vezes, impede qualquer comparação de resultados.

As taxas de não adesão variam entre 20% e 50% nos estudos publicados. Entre uma amostra de doentes submetidos a transplante de órgãos, foi registada uma não adesão à terapêutica imunossupressora, ao estilo de vida correto e às recomendações médicas gerais de 38%, 39% e 13%, respetivamente. Os doentes que não aderiram à terapêutica imunossupressora e às recomendações médicas gerais registaram um intervalo superior desde a transplantação, comparativamente a doentes aderentes. Em acréscimo, em termos de doentes não aderentes ao estilo de vida correto, as taxas de homens e de doentes com pensão por invalidez foram substancialmente superiores em comparação com os doentes aderentes [483].

O cenário alarmante que resulta destes estudos é o de a má adesão ser um problema para quase um em cada dois doentes de transplante hepático, coincidindo isto com aumentos substanciais das taxas de perda de enxerto e de morte. Este fenómeno parece afetar principalmente jovens receptores de transplantes hepáticos, os quais, por vários motivos, são mais propensos a este comportamento. Por conseguinte, os prestadores de cuidados de saúde que lidam com doentes submetidos a transplantes hepáticos têm de ter a formação adequada para tratar da não adesão e têm de conseguir utilizar todos os meios disponíveis para aumentar a

adesão dos doentes. Pelos vistos, a educação dos doentes, por si só, não é suficiente para garantir a adesão, pelo que se justifica a implementação de medidas multidisciplinares elaboradas por educadores profissionais, suportadas por psicólogos e coordenadas por médicos [484].

Adesão em adolescentes

O resultado da TH é, geralmente, comunicado em termos de sobrevida do enxerto e do doente, de complicações médicas e cirúrgicas e de QdV. Contudo, em relação a adolescentes submetidos a transplante, não é possível obter uma perspetiva completa, através de tais parâmetros convencionais, sobre a vida destes doentes com um fígado novo, e a respetiva transição da adolescência para a fase adulta é uma altura em que se encontram particularmente vulneráveis.

Os adolescentes com transplantes hepáticos apresentam excelentes taxas de sobrevida, com mais de 80% a sobreviverem durante mais de 10 anos. A perda de enxerto é frequentemente associada a complicações, como rejeição crónica, trombose arterial hepática e complicações biliares. Os ICN podem ter vários efeitos secundários, incluindo a hipertensão e a nefrotoxicidade. Os adolescentes submetidos a transplantes hepáticos também se encontram expostos a infeções virais, entre as quais o EBV é bastante comum e está associado ao início de PTLT. O retardo do crescimento também pode ser um problema em alguns receptores de transplante hepático. Os estudos futuros determinarão a melhor maneira de avaliar o estado imunológico dos adolescentes com um fígado transplantado, com vista a assegurar o melhor tratamento para induzir a tolerância sem as complicações de imunossupressão excessiva. A escolaridade pode ser prejudicada devido à má adesão por parte de receptores de transplante adolescentes. A não adesão encontra-se associada a um mau resultado médico. O funcionamento físico e o funcionamento psicossocial são menores entre jovens receptores de transplantes hepáticos do que na população geral [485].

Escolaridade. Os adolescentes receptores de transplantes hepáticos correm um risco superior de desenvolvimento de défices cognitivos em comparação com a população normal de correspondência etária [486,487].

A escolaridade pode ser afetada de modo adverso pela má adesão à medicação receitada. Num estudo recente, no qual foram compilados dados sobre a adesão, foi indicado que, no mínimo, 3 em 4 receptores adolescentes de transplantes hepáticos não aderiram a, no mínimo, uma medida. Foi nítido que o grupo de receptores não aderentes registou mais limitações graves nas suas atividades escolares e que a sua saúde mental sofreu mais. Estes também apresentaram uma pior percepção da sua saúde, uma menor autoestima e uma menor coesão familiar [488].

O desempenho escolar é um aspeto importante dos resultados funcionais na população adolescente. Recentemente, foi publicado um interessante estudo longitudinal sobre assiduidade escolar, desempenho e resultados educativos (incluindo sobre a necessidade de programas educativos definidos) [489]. Este estudo retrospectivo foi realizado em 823 receptores de transplantes hepáticos cuja idade mediana, aquando da respetiva cirurgia de transplante, variou de 0,05 a 17,8 anos. Esses 823 casos foram provenientes de 39 centros de transplante hepático nos EUA. Um terço das crianças e dos adolescentes faltou a mais de 10 dias de escola por ano, e foram dadas mais faltas por receptores mais velhos e em períodos mais curtos desde a TH. Mais de um terço da amostra necessitou de ensino adicional e um em cinco repetiu um ano escolar. O tipo de imunossupressão tomada 6 meses após

o transplante, a ocorrência de infecção por CMV e os serviços de ensino usados antes do transplante constituíram os principais fatores associados à necessidade de apoio especial. O preditor mais marcante foi a necessidade pré-transplante de ensino adicional (OR 22.46), o que sugere que a maioria das deficiências neuro-cognitivas registadas após a transplantação ocorreram anteriormente [488].

Um editorial sobre este tema, publicado na mesma revista do que o estudo, realçou que o artigo observou os resultados funcionais, bem como os resultados cirúrgicos e biológicos, em sobreviventes de TH pediátrica, e deu os parabéns aos autores pela sua contribuição para levarem o campo em direção a uma abordagem mais ampla para a avaliação de resultados [490].

Recentemente, foi realizado um estudo multicêntrico sobre resultados cognitivos e académicos em crianças de 5–7 anos, dois anos após a respetiva transplantação: este confirmou que os jovens recetores de transplantes hepáticos tiveram um desempenho substancialmente inferior à normalidade do teste, em termos de QI e medição de objetivos, e 26% apresentaram um atraso de QI ligeiro a moderado, enquanto a taxa normalmente esperada é de 14%. Quatro por cento apresentaram atrasos mentais graves e dificuldades de aprendizagem [487].

Recomendações:

- As funções físicas e psicossociais após a TH devem ser corretamente avaliadas em recetores adolescentes de transplantes hepáticos, visto, geralmente, serem inferiores em comparação com a população geral (**Grade II-2**)
- A adesão às recomendações médicas e, em especial, à terapêutica imunossupressora deve ser sempre avaliada após a TH. Deve ser prestada atenção especial aos efeitos secundários relacionados com a imunossupressão, visto estes representarem o principal motivo de não adesão entre os recetores adolescentes (**Grade II-2**)
- Deve ser planeado um plano de apoio específico estruturado para crianças e adolescentes transplantados em relação à escolaridade (**Grade II-2**)
- Justifica-se a implementação de medidas multidisciplinares elaboradas por educadores profissionais, suportadas por psicólogos e coordenadas por médicos para melhorar a adesão antes e depois da TH (**Grade III**)

Emprego

A percentagem de recetores de transplantes hepáticos que regressa ao trabalho após a transplantação varia de 26% a 57%, com as taxas a variarem consoante a duração do período de seguimento considerado. Os doentes com emprego têm uma QdV substancialmente melhor do que os doentes desempregados [491].

Entre doentes em idade ativa, as taxas de emprego foram mais elevadas no grupo de CEP (56%) e mais baixas nos grupos de insuficiência hepática aguda (39%) e de CBP (29%). Observando a regressão logística de ajuste etário, os doentes com CEP ou cirrose alcoólica registaram uma probabilidade 2,4 e 2,5 vezes superior de regressar ao trabalho após a TH do que os doentes com CBP [492].

O oposto foi indicado pela base de dados da UNOS, na qual os autores descobriram que os doentes com doença hepática alcoólica registaram uma taxa substancialmente inferior de emprego em comparação com doentes com outras etiologias de doença hepática [493].

Recomendações:

- Embora não tenha sido descoberta nenhuma relação óbvia entre a etiologia da doença hepática e o regresso ao trabalho após a TH, deve ser dada atenção especial a doentes submetidos a transplante devido a doença hepática alcoólica, visto estes parecerem correr um maior risco de desemprego (**Grade II-2**)

Funcionamento sexual e gravidez

O êxito da TH resulta em melhorias dos distúrbios da hormona nos homens e nas mulheres, mas os medicamentos imunossupressores podem interferir com o metabolismo hormonal [494].

Uma meta-análise baseada em sete estudos demonstrou uma melhoria substancial do funcionamento sexual após a transplantação. Quando a atividade sexual foi avaliada em doentes femininos submetidos a transplantes hepáticos, 70% dos doentes sexualmente ativos comunicaram satisfação com a respetiva saúde sexual [495].

Contudo, estudos recentes descreveram dados menos favoráveis. Num dos estudos, 23% dos homens e 26% das mulheres registaram uma diminuição da libido, e 33% dos homens e 26% das mulheres registaram dificuldade em atingirem o orgasmo durante relações sexuais [496]. No outro estudo, 40% dos doentes submetidos a TH comunicaram uma menor frequência da prática de relações sexuais e, entre os homens, foi registada uma disfunção erétil parcial e completa em 20,6% e 34,3% dos casos, respetivamente [497].

População masculina

Geralmente, a proporção de homens sexualmente inativos diminui após a transplantação, mas a disfunção erétil pode permanecer inalterada. A doença cardiovascular, as diabetes, o abuso de álcool, os antidepressivos e os bloqueadores dos recetores da angiotensina II foram associados à disfunção erétil após a TH [498]. Quando a disfunção erétil foi comparada entre os períodos anterior e posterior à TH, a percentagem de disfunção erétil grave foi substancialmente superior em doentes com cirrose vs. doentes submetidos a transplantes hepáticos (43% vs. 22%, $p < 0,04$). Em acréscimo, foi registado um resultado pior de acordo com o Índice Internacional de Função Erétil em doentes com cirrose vs. doentes submetidos a transplantação (14,3 vs. 19,5, $p < 0,04$). A disfunção sexual correlacionada com idade avançada ($p < 0,03$), após a transplantação, foi superior em doentes com depressão ($p < 0,02$). Por conseguinte, a disfunção sexual, apesar de registar melhorias, continuou presente após a TH, com a depressão a ser o principal fator de risco [499]. O papel da imunossupressão na função erétil foi estudado. Contudo os dados sobre o impacto dos diferentes medicamentos na função erétil e na fertilidade ainda são escassos e incidem maioritariamente sobre os recetores de transplantes renais. Os estudos laboratoriais realizados em ratos e primatas parecem demonstrar uma ligação direta entre o SRL e a redução de espermatogénese [500], mas num estudo transversal recente, apesar da redução dos níveis de testosterona e do aumento dos níveis da hormona foliculostimulante e da hormona luteinizante, não foram detetadas diferenças substanciais entre doentes tratados com SRL e um grupo de controlo [501].

População feminina

A prevalência de disfunção sexual foi comunicada a partir de uma análise de um centro individual como sendo bastante semelhante em doentes submetidos a transplantação e doentes com cirrose (65% vs. 60%). Após a transplantação, a disfunção sexual foi correlacionada com a depressão ($p < 0,01$) e com uma menor QdV ($p = 0,02$) [499]. As mulheres atingem um funcionamento menstrual e uma fertilidade normais alguns meses após a transplantação. No

ano anterior à transplantação, 42% das mulheres registaram ciclos menstruais regulares, 28% registaram hemorragias irregulares e imprevisíveis e 30% registaram amenorreia, enquanto, após a transplantação, 48% registaram menstruações regulares, 26% registaram hemorragias irregulares e 26% registaram amenorreia [502]. Quando os recetores de transplantes hepáticos estão na idade de reprodução, estes devem ser aconselhados sobre a possibilidade de gravidez e sobre o uso de contraceção, e a gravidez deve ser evitada durante os primeiros 6 a 12 meses após a transplantação, embora alguns centros defendam um período de espera de 24 meses [499]. Os métodos contraceptivos de barreira parecem ser a opção mais segura para estes doentes [503]. A gravidez é frequentemente bem-sucedida após a TH, apesar dos efeitos potencialmente tóxicos do tratamento farmacológico imunossupressor. A rejeição celular aguda pode ocorrer em recetores de transplantes hepáticos que se encontrem em estado de gravidez, mas, geralmente, não são indicadas diferenças em comparação com recetores sem estado de gravidez. O tratamento é geralmente baseado num aumento da imunossupressão ou na utilização de bolus intravenosos de esteroides [503]. Não obstante, os recetores de transplantes hepáticos com hepatite C recorrente parecem correr um risco de pior funcionamento do enxerto no caso de gravidez, e os medicamentos antivíricos são, geralmente, contraindicados em caso de gravidez devido aos seus efeitos teratogénicos. A utilização de medicamentos imunossupressores deve ser mantida durante a gravidez desde que os ICN, a azatioprina e os esteroides não sejam teratogénicos. Foi observado que o MMF causa malformações em modelos animais e que não é recomendado durante a gravidez de seres humanos. Também foi indicado que os inibidores mTOR afetam a espermatogénese no sexo masculino. As concentrações de medicamentos imunossupressores devem ser cuidadosamente monitorizadas [503]. A Food and Drug Administration dos EUA categoriza a segurança dos medicamentos durante a gravidez com base nas evidências disponíveis, conforme indicado na Tabela 7 [504]. Foram registados casos de perda fetal, prematuridade e de baixo peso ao nascer em mulheres submetidas a transplantação, e os riscos de maternidade incluem hipertensão, pré-eclampsia, diabetes gestacionais e disfunção do enxerto. A taxa de cesariana é consideravelmente superior em doentes após a TH. É fundamental que os doentes pós-transplante que engravidem sejam geridos por centros com equipas de cuidados multidisciplinares, incluindo um hepatologista de transplante hepático e cirurgião, um obstetra e um pediatra [499]. Após o parto, a maioria dos médicos especializados em transplantes não recomenda a amamentação devido a preocupações com a segurança da exposição neonatal a medicamentos imunossupressores [499].

Recomendações:

- Os doentes de TH em idade de reprodução devem ser sempre aconselhados sobre a possibilidade de gravidez e sobre o uso de contraceção (**Grade III**)
- A gravidez deve ser sempre evitada durante os primeiros 12 meses após a transplantação, embora alguns centros defendam um período de espera de 24 meses (**Grade II-3**)
- A imunossupressão deve ser mantida durante a gravidez. Os esteroides, a azatioprina e os ICN não foram indicados como sendo teratogénicos (**Grade II-3**)
- O micofenolato de mofetil e a azatioprina geralmente não são recomendados (**Grade II-3**)
- Os inibidores mTOR podem afetar a espermatogénese em recetores do sexo masculino (**Grade II-2**)
- Devem ser designados mais estudos para investigar o papel da imunossupressão na disfunção sexual, em recetores do sexo masculino e feminino (**Grade III**)

Tabela 7. Categorias de gravidez da Food and Drug Administration dos EUA para medicamentos imunossupressores frequentemente utilizados na transplantação do fígado [504].

Medicamento	Categoria de gravidez*
Corticosteroides	B
Basiliximab	B
Ciclosporina	C
Tacrolimus	C
Sirolimus	C
Micofenolato de mofetil	D
Azatioprina	D

*Definição da categoria da FDA: A = os estudos controlados não exibem riscos: os estudos adequados e com controlo rigoroso não demonstraram riscos para o feto; B = não existem evidências de risco para seres humanos: uma das conclusões com animais apresenta risco (mas as conclusões com seres humanos não apresentam) ou, caso não tenha sido realizado nenhum estudo adequado com seres humanos, as conclusões com animais são negativas; C = o risco não pode ser excluído: os estudos com seres humanos são escassos e os estudos com animais são positivos quanto a risco fetal ou também escasseiam. Contudo, os possíveis benefícios podem justificar o possível risco; D = evidências positivas de risco: os dados de investigação ou posteriores à comercialização demonstram a existência de risco para o feto. Não obstante, os possíveis benefícios podem-se sobrepor ao risco; X = contraindicação durante a gravidez: os estudos com animais ou seres humanos ou os relatórios de investigação ou posteriores à comercialização demonstraram um risco fetal que se sobrepe a qualquer benefício para o doente.

Atividade física e controlo de peso

Após a transplantação, os doentes adquirem uma melhor capacidade funcional e podem realizar tarefas de forma independente [505]. A utilização de um programa de exercício estruturado aumentou a capacidade de exercício e aptidão física durante os primeiros seis meses após o transplante, seguindo-se um período de estagnação [506], e a prática de exercício permanece inferior do que em grupos de controlo de correspondência etária [506,507]. Apenas um quarto dos doentes foi considerado fisicamente ativo após o transplante [508].

Existem poucos dados sobre a composição nutricional e o consumo calórico após a transplantação, e considerou-se que até dois terços dos sujeitos registaram um consumo energético superior ao recomendado [509].

A influência da TH sobre a aptidão física durante o primeiro ano pós-operatório foi estudada em 23 homens com uma idade média de 45,1 anos e em 15 mulheres com uma idade média de 44,6 anos. Foi medido o consumo máximo de oxigénio em bicicleta ergométrica, os momentos de extensão/flexão isocinética do joelho e o desempenho funcional. A aptidão e a força pré-operatórias foram inferiores em 40 a 50% ao esperado na população geral de correspondência etária. Todos os doentes foram submetidos a um programa de exercícios supervisionado durante 8 a 24 semanas, após a TH. Os dados de seguimento mostraram um aumento substancial em todos os parâmetros de desempenho físico testados após a TH. Seis meses após o transplante, o consumo máximo de oxigénio dos doentes aumentou em 43%, a força do joelho entre 60 a 100% e o desempenho funcional entre 22 a 27%. Um ano após a cirurgia, a saúde geral melhorou e foi considerada como excelente ou boa em todos os doentes. Todos os doentes eram independentes nas atividades de vida diária, e o nível de atividade física aumentou após a TH. Não foi registada nenhuma outra melhoria nos parâmetros de desempenho físico ou nos parâmetros de autoavaliação após os 6 meses subsequentes à transplantação. Em conclusão, estes resultados indicam que a TH, em conjunto com um programa de exercícios supervisionado pós-transplante, melhora a aptidão física, a força muscular e o desempenho funcional [506].

Não existem dados sobre o impacto de um programa de exercícios na prevalência da síndrome metabólica ou de componentes individuais após o transplante [510], mas não podem ser feitas recomendações específicas em relação à prevenção ou ao tratamento de NAFLD ou NASH em receptores de transplantes hepáticos que não recomendações gerais para evitar o aumento excessivo de peso corporal e para controlar a hipertensão e a diabetes [437]. Um único ensaio aleatorizado avaliou os efeitos do exercício e do aconselhamento dietético após a TH, tendo registado uma melhoria na aptidão cardiorrespiratória no grupo de intervenção, mas não tendo observado alterações na constituição do corpo nem na força muscular [507]. A prática de exercício é eficaz na melhoria dos perfis de risco cardiovascular de doentes não transplantados, mas os benefícios para a saúde e potenciais perigos da prática de exercício rotineira após a transplantação de órgãos sólidos não são claros. Foi publicada uma análise sistemática de todos os RCT a comparar os resultados de programas de prática de exercício em receptores de órgãos sólidos com os resultados de cuidados padrão. No total, foram incluídos 15 RCT elegíveis, com 643 doentes. Em receptores de transplantes não cardíacos, não foram observadas melhorias substanciais na capacidade de exercício ou nos fatores de risco cardiovascular, como a incidência do início de diabetes após a transplantação, mas as estimativas de todos os efeitos foram bastante imprecisas. Por conseguinte, os autores concluíram que a prática de exercício é uma intervenção promissora mas não comprovada para melhorar os resultados cardiovasculares de receptores de transplantes de órgãos sólidos. Os ensaios existentes são pequenos, de duração relativamente breve, e focam-se nos resultados de substituição. Por conseguinte, são necessários RTC de grande escala [511]. Noutro estudo, os autores indicaram que os indivíduos fisicamente ativos tiveram menos hipertensão e um IMC menor [508]. A obesidade é comum após a TH. Um estudo realizado em 597 doentes indicou que o aumento de peso mediano a 1 e 3 anos foi de 5,1 e 9,5 kg acima do peso seco pré-transplante. Após 1 e 3 anos, 24% e 31% passaram a sofrer de obesidade (definida como IMC >30 kg/m²). Não existiu diferença substancial em termos de aumento de peso entre os sexos, entre quem sofria de obesidade antes da transplantação ou entre quem recebeu corticosteróides durante >3 meses. O aumento de peso foi substancialmente superior em doentes com mais de 50 anos e em indivíduos submetidos a transplante devido a doença hepática crónica, em comparação com indivíduos com insuficiência hepática fulminante. O IMC >30 pré-transplante constituiu um indicador forte de que o doente continuaria a ter um IMC >30 após 3 anos. Não existiu nenhum efeito do tipo de imunossupressão sobre o aumento de peso, confirmando, assim, que parece não estar relacionado com nenhum medicamento imunossupressor específico. O maior aumento de peso ocorre após os primeiros 6 meses e, nesta altura, é possível implementar uma intervenção com aconselhamento dietético para minimizar os riscos de morbilidade e mortalidade a longo prazo associados à obesidade [512].

Recomendações:

- A atividade física em receptores de transplante hepático deve ser proposta como parte dos seus regimes terapêuticos (**Grade III**)

Conflito de interesses

Patrizia Burra: recebeu apoios para a realização de estudos clínicos, promoveu palestras e foi consultora da Astellas, Novartis, Kedrion, Grifols, Biotest, Gilead, Alfa-Wassermann; Andrew Burroughs foi consultor da Norgine. Xavier Forns recebeu subsídios e apoios para investigação da Roche, MSD e Jansen. Também foi consultor da MSD, Gilead e Jansen e realizou a promoção de

palestras para a Jansen. Paolo Muiesan é consultor da Novartis. Didier Samuel recebeu subsídios ou apoios para investigação da Astellas, Novartis, Roche e LFB. Também foi consultor da Astellas, Novartis, Gilead, LFB, Biotest, Roche, BMS e MSD. Jacques Pirenne, Ivo Graziadei e Juan Carlos Valdecasas não têm conflitos de interesses a declarar.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos revisores das presentes recomendações de orientação pelo seu tempo e análise crítica; John O'Grady e Wolf Beckstein.

Referências

- [1] Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, *et al.* Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968;4:541–546.
- [2] Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation*. 1967;5:790–803.
- [3] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, *et al.* Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688.
- [4] Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology* 2010;138: 802–809, e1–e4.
- [5] Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 2015;148:307–323.
- [6] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [7] Lee WM, Squires Jr RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
- [8] Bernal W. Changing patterns of causation and the use of transplantation in the United kingdom. *Semin Liver Dis* 2003;23:227–237.
- [9] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96.
- [10] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.
- [11] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5: 307–313.
- [12] Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, *et al.* MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006;12: 440–447.
- [13] Freeman Jr RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12:S128–S136.
- [14] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, *et al.* Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- [15] Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, *et al.* Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005;42:826–832.
- [16] Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:12–18.
- [17] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [18] Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, *et al.* Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013;58:287–296.
- [19] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M,

- et al.* Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
- [20] Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, *et al.* Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
 - [21] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
 - [22] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, *et al.* Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
 - [23] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, *et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.
 - [24] Kapoor D, Gupta RC, Wakil SM, Kazim SN, Kaul R, Agarwal SR, *et al.* Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:308–312.
 - [25] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, *et al.* Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256–263.
 - [26] Roche B, Samuel D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis* 2012;32:245–255.
 - [27] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 2008;49:274–287.
 - [28] Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology* 2012;142:1373–1383, e1.
 - [29] Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176–1192.
 - [30] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
 - [31] Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, *et al.* Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719–728.
 - [32] Everson GT, Terrault NA, Lok AS, Rodrigo del R, Brown Jr RS, Saab S, *et al.* A randomized controlled trial of pretransplant antiviral therapy to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2013;57: 1752–1762.
 - [33] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417–2428. [34] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, *et al.* Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multi-centre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol* 2013;59:434–441.
 - [35] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014; 61:S120–S131.
 - [36] Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault N, Brown RS, Fenkel JM, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015;148:100–107.
 - [37] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
 - [38] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, *et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. *Hepatology* 2014;60:219A.
 - [39] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211–221.
 - [40] <<http://www.eltr.org>>.
 - [41] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, *et al.* Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148. [42] Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197–205.
 - [43] Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:513–517.
 - [44] Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, *et al.* Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996;110:1847–1853.
 - [45] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, *et al.* Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
 - [46] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, *et al.* The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
 - [47] O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307–328.
 - [48] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, *et al.* Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
 - [49] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141: 1249–1253.
 - [50] Charlton M. Evolving aspects of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:251–258.
 - [51] Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, *et al.* Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:281–290.
 - [52] Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, *et al.* Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl* 2013;19:551–562.
 - [53] Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bezaifibrate for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009145.
 - [54] Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:446–454.
 - [55] Boberg KM, Lind GE. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:753–764.
 - [56] Ringe B, Weimann A, Lamesch P, Nashan B, Pichlmayr R. Liver transplantation as an option in patients with cholangiocellular and bile duct carcinoma. *Cancer Treat Res* 1994;69:259–275.
 - [57] Singh S, Loftus Jr EV, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1417–1425.
 - [58] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, *et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
 - [59] Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, *et al.* Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996–1003.
 - [60] Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:595–612.
 - [61] EASL Clinical Practice Guidelines. Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56: 671–685.
 - [62] Lui CC, Chen CL, Cheng YF, Lee TY. Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3324–3325.

- [63] Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, *et al*. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11:1056–1063.
- [64] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256–1262.
- [65] Powell LW. Hemochromatosis: the impact of early diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 1996;110:1304–1307.
- [66] Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML, *et al*. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005;129:494–503.
- [67] Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol* 2008;28:152–162.
- [68] Watts RW. The clinical spectrum of the primary hyperoxalurias and their treatment. *J Nephrol* 1998;11:4–7.
- [69] Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:590–593.
- [70] Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264–1271.
- [71] Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, *et al*. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012;78:637–643.
- [72] Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64–71.
- [73] Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086–1097.
- [74] Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, *et al*. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 2009;15:1229–1235.
- [75] Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, *et al*. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation. *Surg Today* 2011;41:1211–1218.
- [76] Gustafsson S, Ihse E, Henein MY, Westermarck P, Lindqvist P, Suhr OB. Amyloid fibril composition as a predictor of development of cardiomyopathy after liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation* 2012;93:1017–1023.
- [77] Adams D, Lacroix C, Antonini T, Lozeron P, Denier C, Kreib AM, *et al*. Symptomatic and proven *de novo* amyloid polyneuropathy in familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. *Amyloid* 2011;18:174–177.
- [78] Antonini TM, Lozeron P, Lacroix C, Mincheva Z, Durrbach A, Slama M, *et al*. Reversibility of acquired amyloid polyneuropathy after liver retransplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2734–2738.
- [79] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, *et al*. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
- [80] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, *et al*. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
- [81] Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, *et al*. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:129–137.
- [82] Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al*. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986–994, e3; quiz e14–e15.
- [83] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–e22.
- [84] Aloia TA, Adam R, Samuel D, Azoulay D, Castaing D. A decision analysis model identifies the interval of efficacy for transarterial chemoembolization (TACE) in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1328–1332.
- [85] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, *et al*. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123–128.
- [86] Mergental H, Porte RJ. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in patients without liver cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:662–667.
- [87] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268–1289.
- [88] Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010;23:692–697.
- [89] Rana A, Hong JC. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:258–265.
- [90] Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, *et al*. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88–98, e3; quiz e14.
- [91] Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, *et al*. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2007;246:949–957, Discussion 57.
- [92] Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21:1107–1117.
- [93] Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, *et al*. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257:800–806.
- [94] Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, *et al*. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2009;84: 973–978.
- [95] Cross TJ, Antoniadis CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, *et al*. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007;13:1382–1388.
- [96] Garcia CE, Garcia RF, Mayer AD, Neuberger J. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 2001;72:679–684.
- [97] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53:179–190.
- [98] An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, *et al*. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched case-control study. *Circulation* 2014;130:1353–1362.
- [99] Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ, *et al*. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl* 2014;20:54–62.
- [100] Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, *et al*. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant* 2013;13:184–191.
- [101] Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Hepatol Res* 2009;39:1020–1022.
- [102] Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2014;30:260–264.
- [103] Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37: 192–197.
- [104] Pastor CM, Schiffer E. Therapy Insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:614–621.
- [105] Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, *et al*. The impact of treatment of portopulmonary hyperten-

- sion on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258–1264.
- [106] Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445–2453.
- [107] Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461–1468.
- [108] Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875–885.
- [109] Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, *et al*. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810–818.
- [110] Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, *et al*. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
- [111] Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605–613.
- [112] Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243–2251.
- [113] Cruz Jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, *et al*. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation* 2013;95:617–622.
- [114] Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers Jr RL, Reyes JD, *et al*. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009;15:968–977.
- [115] Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, *et al*. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151–1157.
- [116] Langer G, Grossmann K, Fleischer S, Berg A, Grothues D, Wienke A, *et al*. Nutritional interventions for liver-transplanted patients. *Cochrane Data- base Syst Rev* 2012;8:CD007605.
- [117] Ferreira LG, Anastacio LR, Correia MI. The impact of nutrition on cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:554–561.
- [118] Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declercq N, Canva V, *et al*. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387–391.
- [119] Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo I, Garcia Jimenez R, Sousa Martin JM, Ferrer Rios MT, *et al*. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1496–1498.
- [120] O'Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, Gebel HM, Halloran PF, Kirk AD, *et al*. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:779–787.
- [121] Gustot T, Durand F, Lebre C, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2033.
- [122] Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, *et al*. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol* 2014;60:1075–1089.
- [123] Liu BM, Chung KJ, Chen CH, Kung CT, Ko SF, Liu PP, *et al*. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:312–316.
- [124] Lin MN, Tsai CC, Hung TH, Tsai CC. The risk of cellulitis in cirrhotic patients: a nationwide population-based study in taiwan. *Gut Liver* 2012;6:482–485.
- [125] Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:403–411.
- [126] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [127] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.
- [128] Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menendez R, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, *et al*. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009;49:409–416. [129]
- [130] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, *et al*. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–1754.
- [131] Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ullerich H, *et al*. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:480–487.
- [132] Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Geiss H, Stiehl A. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:711–716.
- [133] Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:S7–S18.
- [134] Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallee JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol* 2008;48:697–707.
- [135] Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poorad F, *et al*. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012;18:716–726.
- [136] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;57:203–212.
- [137] Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [18F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2015;21:572–580.
- [138] Lucey MR, Weinrieb RM. Alcohol and substance abuse. *Semin Liver Dis* 2009;29:66–73.
- [139] Jiao M, Greanya ED, Haque M, Yoshida EM, Soos JG. Methadone maintenance therapy in liver transplantation. *Prog Transplant* 2010;20:209–214, Quiz 15.
- [140] Weinrieb RM, Lucey MR. Treatment of addictive behaviors in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2007;13:S79–S82.
- [141] Coffman KL. The debate about marijuana usage in transplant candidates: recent medical evidence on marijuana health effects. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:189–195.
- [142] Secunda K, Gordon EJ, Sohn MW, Shinkunas LA, Kaldjian LC, Voigt MD, *et al*. National survey of provider opinions on controversial characteristics of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2013;19:395–403.
- [143] Nickels M, Jain A, Sharma R, Orloff M, Tsoulfas G, Kashyap R, *et al*. Polysubstance abuse in liver transplant patients and its impact on survival outcome. *Exp Clin Transplant* 2007;5:680–685.
- [144] Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1159–1164.
- [145] Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, Reich DJ, Araya V, Rothstein KD, *et al*. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:582–587.
- [146] van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:648–655. Roels L, Rahmel A. The European experience. *Transpl Int* 2011;24:350–367.
- [147] Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, *et al*. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013;346:f403.
- [148] <<http://www.ont.es/Documents/Datos2014.pdf>>.
- [149] Matesanz R. Organ procurement in Spain. *Lancet* 1992;340:733.
- [150] Matesanz R, Marazuela R, Dominguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, de la Rosa G. The 40 donors per million population plan: an action plan for improvement of organ donation and transplantation in Spain. *Transplant Proc* 2009;41:3453–3456.
- [151] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:82–91.
- [152] Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Waiting lists, liver transplantation and quality indicators. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32:702–716.
- [153] III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver

grafts and of liver transplantation programs. *Cir Esp* 2011;89:487–504.

- [154] <http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/downloads/annual_stats.pdf>.
- [155] <http://www.odt.nhs.uk/pdf/liver_allocation_policy.pdf>.
- [156] <http://www.scandiatransplant.org/data/sctp_figures_2013_4Q.pdf>.
- [157] Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:1–15.
- [158] De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, Opelz G, Vanrenterghem Y. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. *Eurotransplant International Foundation. Transplantation* 1998;66: 1154–1159.
- [159] Neuberger J, Ubel PA. Finding a place for public preferences in liver allocation decisions. *Transplantation* 2000;70:1411–1413.
- [160] Muiesan P, Giralanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, *et al.* Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005;242: 732–738.
- [161] Eurotransplant Manual. 5th Ed. 2010. 18.
- [162] Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995;27:2893–2894.
- [163] Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation* 2014;97:258–264.
- [164] Hernandez-Alejandro R, Caumartin Y, Chent C, Levstik MA, Quan D, Muirhead N, *et al.* Kidney and liver transplants from donors after cardiac death: initial experience at the London Health Sciences Centre. *Can J Surg* 2010;53:93–102.
- [165] Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:526379.
- [166] Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, *et al.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation—a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807–813.
- [167] Park Y, Hirose R, Coatney JL, Ferrell L, Behrends M, Roberts JP, *et al.* Ischemia-reperfusion injury is more severe in older versus young rat livers. *J Surg Res* 2007;137:96–102.
- [168] <<http://www.eltr.org/Donor-data.html>>.
- [169] Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2014;16:852–858.
- [170] Uemura T, Nikkel LE, Hollenbeak CS, Ramprasad V, Schaefer E, Kady Z. How can we utilize livers from advanced aged donors for liver transplantation for hepatitis C? *Transpl Int* 2012;25:671–679.
- [171] Zheng J, Xiang J, Zhou J, Li Z, Hu Z, Lo CM, *et al.* Liver grafts for transplantation from donors with diabetes: an analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *PLoS One* 2014;9:e98104.
- [172] Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, Da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, *et al.* The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 1994;57:1323–1327.
- [173] D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, *et al.* The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:157–163.
- [174] Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, Ijzermans JN, Metselaar HJ, Alwayn IP. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:417–425.
- [175] Verran D, Kusk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, *et al.* Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:500–505.
- [176] Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, *et al.* The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg* 2012;256: 861–868, Discussion 8–9.
- [177] Angelico M, Nardi A, Marianelli T, Caccamo L, Romagnoli R, Tisone G, *et al.* Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study. *J Hepatol* 2013;58:715–723.
- [178] Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, *et al.* Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73: 1598–1602.
- [179] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279.
- [180] Yu S, Yu J, Zhang W, Cheng L, Ye Y, Geng L, *et al.* Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. *J Hepatol* 2014;61:809–815.
- [181] Choi Y, Choi JY, Yi NJ, Lee K, Mori S, Hong G, *et al.* Liver transplantation for HBsAg-positive recipients using grafts from HBsAg-positive deceased donors. *Transpl Int* 2013;26:1173–1183.
- [182] Alvaro E, Abradelo M, Fuertes A, Manrique A, Colina F, Alegre C, *et al.* Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: our experience. *Transplant Proc* 2012;44:1475–1478.
- [183] Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RD, Durazo F, *et al.* Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:1053–1061.
- [184] Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, McBride MA, Kumer SC, Schmitt TM, *et al.* Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transpl Int* 2010;23:1038–1044.
- [185] Coilly A, Furlan V, Roche B, Barau C, Noel C, Bonhomme-Faivre L, *et al.* Practical management of boceprevir and immunosuppressive therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5728–5734.
- [186] Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radene S, *et al.* Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60:78–86.
- [187] Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Aguero F, *et al.* Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012;12:1866–1876.
- [188] Potential transmission of viral hepatitis through use of stored blood vessels as conduits in organ transplantation-Pennsylvania, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:172–174.
- [189] <http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_17.pdf>.
- [190] Watson CJ, Roberts R, Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, *et al.* How safe is it to transplant organs from deceased donors with primary intracranial malignancy? An analysis of UK Registry data. *Am J Transplant* 2010;10:1437–1444.
- [191] Feng S, Buell JF, Chari RS, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: the 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2003;3:1481–1487.
- [192] Kusne S, Smilack J. Transmission of West Nile virus by organ transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:239–241.
- [193] Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, Orlowski JP, Fischer M, Staples JE. Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. *Transpl Infect Dis* 2012;14:268–277.
- [194] <http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/Guidance_DTAC_CNS_Infections.pdf>.
- [195] Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, *et al.* Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12:2288–2300.
- [196] Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl* 2009;15:894–906.
- [197] Ison MG, Grossi P. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:22–30.
- [198] Sifri CD, Ison MG. Highly resistant bacteria and donor-derived infections: treading in uncharted territory. *Transpl Infect Dis* 2012;14:223–228.
- [199] Theodoropoulos N, Jaramillo A, Penugonda S, Wasik C, Brooks K, Carrera JD, *et al.* Comparison of syphilis screening tests in deceased

- sed organ donors. <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Handout/id472/POSTER64_521.pdf>. Accessed March, 2013.
- [200] Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, *et al*. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253–1259.
 - [201] Gonzalez-Segura C, Pascual M, Garcia Huete L, Canizares R, Torres J, Corral L, *et al*. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? *Transplant Proc* 2005;37:3664–3666.
 - [202] Fischer SA, Lu K. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:9–21.
 - [203] Altclas JD, Barcan L, Nagel C, Lattes R, Riarte A. Organ transplantation and Chagas disease. *JAMA* 2008;299:1134. Author reply-5.
 - [204] Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, *et al*. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the chagas in transplant working group. *Am J Transplant* 2011;11:672–680.
 - [205] Bennett WM, Nespral JF, Rosson MW, McEvoy KM. Use of organs for transplantation from a donor with primary meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *Am J Transplant* 2008;8:1334–1335.
 - [206] Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor- derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant* 2012;12:2414–2428.
 - [207] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, *et al*. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783–790.
 - [208] Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhon MA, Schadde E, Mullhaupt B, *et al*. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011;254:745–753, Discussion 53.
 - [209] OPTN/SRTR 2011 Annual data report: liver. <<http://optn.transplant.hrsa.gov/data/annualreport.asp>>.” [Online]. Available: <http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/03_liver_12.pdf>.
 - [210] Tanaka K, Ogura Y, Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Furukawa H. Living donor liver transplantation: Eastern experiences. *HPB (Oxford)* 2004;6:88–94.
 - [211] Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, *et al*. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl Surg* 1998;4:133–140.
 - [212] Parrilla P, Sanchez-Bueno F, Figueras J, Jaurieta E, Mir J, Margarit C, *et al*. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation* 1999;67:1214–1217.
 - [213] Figueras J, Llado L, Ramos E, Jaurieta E, Rafecas A, Fabregat J, *et al*. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver Transpl* 2001;7:904–911.
 - [214] Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, *et al*. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7: 2597–2604.
 - [215] Pacheco-Moreira LF, de Oliveira ME, Balbi E, da Silva AC, Miecznikowski R, de Faria LJ, *et al*. A new technical option for domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:632–633.
 - [216] Moon JI, Kwon CH, Joh JW, Jung GO, Choi GS, Park JB, *et al*. Safety of small- for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl* 2010;16:864–869.
 - [217] Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR, Attia M, Toogood GJ, Davies M, *et al*. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen- induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg* 2008;247:238–249.
 - [218] Rela M, Muiesan P, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Baker A, Mieli-Vergani G, *et al*. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Ann Surg* 1999;229:565–569.
 - [219] Brandsaeter B, Hockerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, *et al*. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl* 2002;8:1055–1062.
 - [220] Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008;28:201–209.
 - [221] van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. *European Auxiliary Liver Transplant Registry*. *J Hepatol* 1999;30:699–705.
 - [222] Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2004;6:76–82.
 - [223] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)- a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:127–130.
 - [224] Rogiers X, Malago M, Gawad KA, Kuhlencordt R, Froschle G, Sturm E, *et al*. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:1059–1061.
 - [225] Lee WC, Chan KM, Chou HS, Wu TJ, Lee CF, Soong RS, *et al*. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2013;258:306–311.
 - [226] Vagefi PA, Parekh J, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Outcomes with split liver transplantation in 106 recipients: the University of California, San Francisco, experience from 1993 to 2010. *Arch Surg* 2011;146:1052–1059.
 - [227] Singer PA, Siegler M, Whittington PF, Lantos JD, Emond JC, Thistlethwaite JR, *et al*. Ethics of liver transplantation with living donors. *N Engl J Med* 1989;321:620–622.
 - [228] Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, *et al*. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994;57:1127–1130.
 - [229] Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, *et al*. Long- term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: a matched pair analysis. *Ann Surg* 2006;244:865–872, Discussion 72–73.
 - [230] Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Sung KB, Park KM, Kim KH, *et al*. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl* 2006;12:920–927.
 - [231] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
 - [232] Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B, *et al*. Complications of living donor hepatic lobectomy—a comprehensive report. *Am J Transplant* 2012;12:1208–1217.
 - [233] Iwasaki J, Iida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Hori T, *et al*. Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. *Transpl Int* 2014;27:1205–1213.
 - [234] Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl* 2013;19:499–506.
 - [235] Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:973–983.
 - [236] Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:4225–4233.
 - [237] Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, *et al*. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58:1918–1929.
 - [238] Mourad MM, Lioussis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, *et al*. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:713–723.
 - [239] Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FX, *et al*. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001;14:129–134.
 - [240] Lee JM, Ko GY, Sung KB, Gwon DI, Yoon HK, Lee SG. Long-term efficacy of stent placement for treating inferior vena cava stenosis following liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:513–519.
 - [241] Guimaraes M, Uflacker R, Schonholz C, Hannegan C, Selby JB. Stent

migration complicating treatment of inferior vena cava stenosis after orthotopic liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1247–1252.

- [242] Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F, *et al.* Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantations with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:591–596.
- [243] Bhangui P, Lim C, Salloum C, Andreani P, Sebbagh M, Hoti E, *et al.* Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis: a 12-year experience. *Ann Surg* 2011;254:1008–1016.
- [244] Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14:493–497.
- [245] Sanchez Cabus S, Calatayud D, Garcia-Roca R, Ferrer J, Marti J, Navasa M, *et al.* The biliary complications in live donor liver transplant do not affect the long-term results. *Cir Esp* 2013;91:17–24.
- [246] Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg* 2008;248:599–607.
- [247] Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, *et al.* Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050–1056.
- [248] Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, *et al.* Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:511–516.
- [249] Sharma S, Gurakar A, Jabbar N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008;14:759–769.
- [250] Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, *et al.* Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12:726–735.
- [251] Linhares MM, Gonzalez AM, Goldman SM, Coelho RD, Sato NY, Moura RM, *et al.* Magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:947–948.
- [252] Sung RS, Campbell Jr DA, Rudich SM, Punch JD, Shieck VL, Arms-trong JM, *et al.* Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:110–115.
- [253] Shah SA, Grant DR, McGilvray ID, Greig PD, Selzner M, Lilly LB, *et al.* Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a Western center. *Am J Transplant* 2007;7:161–167.
- [254] Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, *et al.* Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:831–838.
- [255] Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, Ohdan H, Fudaba Y, Amano H, *et al.* Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in living-donor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg* 2007;31:2222–2229.
- [256] Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplant Proc* 2013;45:854–859.
- [257] Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007;13:248–257.
- [258] Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ, Yang Y, Yi SH, *et al.* A single-center experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft. *Transplant Proc* 2008;40:1485–1487.
- [259] Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl* 2003;9:1019–1024.
- [260] Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008;8:404–411.
- [261] Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29:365–370.
- [262] Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, *et al.* Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004;39:230–238.
- [263] Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:S1–S9.
- [264] McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578–1585.
- [265] O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant* 2007;7:137–141.
- [266] Dumortier J, Guillaud O, Boillot O. Conversion from twice daily tacrolimus to once daily tacrolimus in long-term stable liver transplant recipients: a single-center experience with 394 patients. *Liver Transpl* 2013;19: 529–533.
- [267] Trunecka P, Boillot O, Seehofer D, Pinna AD, Fischer L, Ericzon BG, *et al.* Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2313–2323.
- [268] Beckebaum S, Jacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, *et al.* Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int* 2011;24: 666–675.
- [269] Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1699–1708.
- [270] Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, *et al.* A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:442–450.
- [271] Sterneck M, Fischer L, Gahlemann C, Gundlach M, Rogiers X, Broelsch C. Mycophenolate mofetil for prevention of liver allograft rejection: initial results of a controlled clinical trial. *Ann Transplant* 2000;5:43–46.
- [272] Fischer L, Sterneck M, Gahlemann CG, Malago M, Rogiers X, Broelsch CE. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:2125–2127.
- [273] Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004;4:237–243.
- [274] Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Sageshima J, Kupin W, *et al.* Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplant recipients given tacrolimus and daclizumab/thymoglobulin: one year follow-up. *Transplantation* 2008;86:67–74.
- [275] Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, *et al.* Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:231–236.
- [276] Johnston A, He X, Holt DW. Bioequivalence of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of three studies in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;82:1413–1418.
- [277] Cantisani GP, Zanotelli ML, Gleisner AL, de Mello Brandao A, Maroni CA. Enteric-coated mycophenolate sodium experience in liver transplant patients. *Transplant Proc* 2006;38:932–933.
- [278] Miras M, Carballo F, Egea J, Martinez C, Alvarez-Lopez MR, Sanchez-Bueno F, *et al.* Clinical evolution in the first 3 months of patients after liver transplantation in maintenance phase converted from mycophenolate mofetil to mycophenolate sodium due to gastrointestinal complications. *Transplant Proc* 2007;39:2314–2317.
- [279] Dunkelberg JC, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, Steinberg T, *et al.* Sirolimus as primary immunosuppression in liver transplantation is not associated with hepatic artery or wound complications. *Liver Transpl* 2003;9:463–468.
- [280] McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, *et al.* Orthotopic liver transplantation

- using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001;7:701–708.
- [281] McKenna GJ, Trotter JF. Sirolimus—it doesn't deserve its bad Rap(a). *J Hepatol* 2012;56:285–287.
- [282] Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996;49:209–216.
- [283] Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, *et al.* Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002;8:132–142.
- [284] Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology* 2011;54:541–554.
- [285] Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, Jaurieta EJ, Klar E, Pageaux GP, *et al.* Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:123–131.
- [286] Hirose R, Roberts JP, Quan D, Osorio RW, Freise C, Ascher NL, *et al.* Experience with daclizumab in liver transplantation: renal transplant dosing without calcineurin inhibitors is insufficient to prevent acute rejection in liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:307–311.
- [287] Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, Abouljoud M. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2008;14:66–72.
- [288] Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Gyori G, Silberhumer G, Steininger R, *et al.* Short-term versus long-term induction therapy with anti-thymocyte globulin in orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:447–452.
- [289] Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2011;11:1765–1766.
- [290] Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter L, Alloway RR. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2012;12:792–793. Author reply 4.
- [291] Latran, Latran M. Response to Klintmalm on the use of generic immunosuppression. *Am J Transplant* 2012;12:791. Author reply 4.
- [292] Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderma H, *et al.* Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 2003;3:1211–1215.
- [293] Taube D, Jones G, O'Beirne J, Wennberg L, Connor A, Rasmussen A, *et al.* Generic tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2014;28:623–632.
- [294] Ensor CR, Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter LM, Shullo MA. Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011;31:1111–1129.
- [295] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, *et al.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
- [296] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000;35:333–346.
- [297] Calmus Y, Kamar N, Gugenheim J, Duvoux C, Ducerf C, Wolf P, *et al.* Assessing renal function with daclizumab induction and delayed tacrolimus introduction in liver transplant recipients. *Transplantation* 2010;89:1504–1510.
- [298] Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, *et al.* Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327–336.
- [299] Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, *et al.* Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005;11:1064–1072.
- [300] Biselli M, Vitale G, Gramenzi A, Riili A, Berardi S, Camma C, *et al.* Two yr mycophenolate mofetil plus low-dose calcineurin inhibitor for renal dysfunction after liver transplant. *Clin Transplant* 2009;23:191–198.
- [301] Cicinatti VR, Yu Z, Klein CG, Sotiropoulos GC, Saner F, Malago M, *et al.* Clinical trial: switch to combined mycophenolate mofetil and minimal dose calcineurin inhibitor in stable liver transplant patients—assessment of renal and allograft function, cardiovascular risk factors and immune monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1195–1208.
- [302] Creput C, Blandin F, Derouge B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, *et al.* Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1004–1010.
- [303] Koch RO, Graziadei IW, Schulz F, Nachbaur K, Konigsrainer A, Margreiter R, *et al.* Long-term efficacy and safety of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. *Transpl Int* 2004;17:518–524.
- [304] Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, *et al.* Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1755–1760.
- [305] Reich DJ, Clavien PA, Hodge EE. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized, prospective, multicenter pilot study results. *Transplantation* 2005;80:18–25.
- [306] Dharancy S, Iannelli A, Hulin A, Declercq N, Schneck AS, Mathurin P, *et al.* Mycophenolate mofetil monotherapy for severe side effects of calcineurin inhibitors following liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:610–613.
- [307] Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, Gomez Cruz A, Lopez-Monclus J, Sanchez-Turron V, *et al.* Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1650–1655.
- [308] Raimondo ML, Dagher L, Papatheodoridis GV, Rolando N, Patch DW, Davidson BR, *et al.* Long-term mycophenolate mofetil monotherapy in combination with calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 2003;75:186–190.
- [309] Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2005;5:2954–2960.
- [310] Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, *et al.* Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001;357:587–591.
- [311] Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol* 2011;54:1041–1054.
- [312] Chang BS, Hong WS, Lee E, Yeo SM, Bang IS, Chung YH, *et al.* Ultra-microscopic observations on morphological changes in hair during 25 years of weathering. *Forensic Sci Int* 2005;151:193–200.
- [313] Hong M, Angus PW, Jones RM, Vaughan RB, Gow PJ. Predictors of improvement in renal function after calcineurin inhibitor withdrawal for post-liver transplant renal dysfunction. *Clin Transplant* 2005;19:193–198.
- [314] Sandborn WJ, Hay JE, Porayko MK, Gores GJ, Steers JL, Krom RA, *et al.* Cyclosporine withdrawal for nephrotoxicity in liver transplant recipients does not result in sustained improvement in kidney function and causes cellular and ductopenic rejection. *Hepatology* 1994;19:925–932.
- [315] Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjiani S, Tsochatzis E, Andreana L, *et al.* Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2009;9:1725–1731.
- [316] Asrani SK, Leise MD, West CP, Murad MH, Pedersen RA, Erwin PJ, *et al.* Use of sirolimus in liver transplant recipients with renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2010;52:1360–1370.
- [317] Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, *et al.* Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012;12:694–705.
- [318] Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C,

et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl* 2013;19:675–689.

- [319] Castroagudin JF, Molina E, Romero R, Otero E, Tome S, Varo E. Improvement of renal function after the switch from a calcineurin inhibitor to everolimus in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Liver Transpl* 2009;15:1792–1797.
- [320] De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, *et al.* Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009;15:1262–1269.
- [321] Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, *et al.* A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation–PROTECT. *Am J Transplant* 2012;12:1855–1865.
- [322] Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, *et al.* Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14: 701–710.
- [323] De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, *et al.* Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in *de novo* liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12:3008–3020.
- [324] Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, *et al.* Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2013;13:1734–1745.
- [325] Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, Yamaji M, Shimotohno K. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282–1288.
- [326] Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007;13: 21–29.
- [327] Firpi RJ, Soldevila-Pico C, Morelli GG, Cabrera R, Levy C, Clark VC, *et al.* The use of cyclosporine for recurrent hepatitis C after liver transplant: a randomized pilot study. *Dig Dis Sci* 2010;55:196–203.
- [328] Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Greenberg HB, Wright TL. Hepatitis C virus and the host: an imbalance induced by immunosuppression? *Hepatology* 2000;32:433–435.
- [329] Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, *et al.* Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.
- [330] Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, *et al.* Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol* 2006;44:717–722.
- [331] Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Quaglia A, Leandro G, Teixeira R, *et al.* Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11: 386–395.
- [332] Vivarelli M, Burra P, La Barba G, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, *et al.* Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol* 2007;47:793–798.
- [333] Manousou P, Cholongitas E, Samonakis D, Tsochatzis E, Corbani A, Dhillon AP, *et al.* Reduced fibrosis in recurrent HCV with tacrolimus, azathioprine and steroids versus tacrolimus: randomised trial long term outcomes. *Gut* 2014;63:1005–1013.
- [334] Filippini F, Callea F, Salizzoni M, Grazi GL, Fassati LR, Rossi M, *et al.* Double-blind comparison of hepatitis C histological recurrence Rate in HCV+ Liver transplant recipients given basiliximab + steroids or basiliximab + placebo, in addition to cyclosporine and azathioprine. *Transplantation* 2004;78: 1488–1495.
- [335] Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pypopoulos N, *et al.* Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation* 2007;84:829–835.
- [336] Klintmalm GB, Davis GL, Teperman L, Netto GJ, Washburn K, Rudich SM, *et al.* A randomized, multicenter study comparing steroid-free immunosuppression and standard immunosuppression for liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Liver Transpl* 2011;17:1394–1403.
- [337] Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, Nazarian SM, Nathan H, Thuluvath PJ, *et al.* Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008;14:512–525.
- [338] Kornberg A, Kupper B, Tannapfel A, Hommann M, Scheele J. Impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine on early recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Int Immunopharmacol* 2005;5: 107–115.
- [339] Patsenker E, Schneider V, Ledermann M, Saegesser H, Dorn C, Hellerbrand C, *et al.* Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2011;55:388–398.
- [340] Mannova P, Beretta L. Activation of the N-Ras-PI3K-Akt-mTOR pathway by hepatitis C virus: control of cell survival and viral replication. *J Virol* 2005;79:8742–8749.
- [341] McKenna GJ, Trotter JF, Klintmalm E, Onaca N, Ruiz R, Jennings LW, *et al.* Limiting hepatitis C virus progression in liver transplant recipients using sirolimus-based immunosuppression. *Am J Transplant* 2011;11: 2379–2387.
- [342] De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petrucci S, Baldoni L, Balzano E, *et al.* Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int* 2009;22:279–286.
- [343] De Ruvo N, Cucchetti A, Lauro A, Masetti M, Cautero N, Di Benedetto F, *et al.* Preliminary results of a “prope” tolerogenic regimen with thymoglobulin pretreatment and hepatitis C virus recurrence in liver transplantation. *Transplantation* 2005;80:8–12.
- [344] Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Olivera-Martinez MA, Grant WJ, Mercer DF, Baojiang C, Langnas A, *et al.* Impact of anti-thymocyte globulin during immunosuppression induction in patients with hepatitis C after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2014;59:2804–2812.
- [345] Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, Fontes P, Patel K, Devera M, *et al.* Use of alemtuzumab and tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation: with particular reference to hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;78:966–971.
- [346] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, *et al.* Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530–534.
- [347] Freise CE, Ferrell L, Liu T, Ascher NL, Roberts JP. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 1999;67:510–513.
- [348] Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, Garcia-Caparras C, O’Beirne J, *et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193–1199.
- [349] Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A, Cavrini G, De Ruvo N, Aden AA, *et al.* Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation* 2002;74:1746–1751.
- [350] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, *et al.* Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study of 412 patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:7319–7325.
- [351] Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248:857–862.
- [352] Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, *et al.* Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62–69.
- [353] Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:411–419.
- [354] Schnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C, Rochon J, Bilbao I, Burra P, *et al.* A prospective randomised, open-labeled, trial comparing sirolimus-containing versus mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010;10:190.
- [355] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Du-

- voux C, *et al.* Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation* 2016;100:116–125.
- [356] Shiah HS, Chen CY, Dai CY, Hsiao CF, Lin YJ, Su WC, *et al.* Randomised clinical trial: comparison of two everolimus dosing schedules in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:62–73.
- [357] Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, *et al.* Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:5094–5102.
- [358] Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, *et al.* Increased incidence of early *de novo* cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl* 2010;16:837–846.
- [359] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanche G, Dreno B, *et al.* Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998;351:623–628.
- [360] O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186–1191.
- [361] Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, *et al.* Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. *Am J Transplant* 2006;6:2164–2168.
- [362] Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A, Hale G, Firth J, *et al.* Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet* 1998;351:1701–1702.
- [363] Starzl TE. Acquired immunologic tolerance: with particular reference to transplantation. *Immunol Res* 2007;38:6–41.
- [364] Starzl TE. Immunosuppressive therapy and tolerance of organ allografts. *N Engl J Med* 2008;358:407–411.
- [365] Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Minuk GY, Wall W, *et al.* Randomized controlled trial of total immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid. *Transplantation* 2007;83: 1571–1576.
- [366] Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, *et al.* Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:926–933.
- [367] Eason JD, Cohen AJ, Nair S, Alcantera T, Loss GE. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation* 2005;79:1157–1159.
- [368] Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP, Rosenthal P, *et al.* Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA* 2012;307:283–293.
- [369] Giralda R, Rela M, Williams R, O'Grady JG, Heaton ND. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1708–1709.
- [370] Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, *et al.* Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:243–249.
- [371] Oike F, Yokoi A, Nishimura E, Ogura Y, Fujimoto Y, Kasahara M, *et al.* Complete withdrawal of immunosuppression in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1521.
- [372] Pons JA, Yelamos J, Ramirez P, Oliver-Bonet M, Sanchez A, Rodriguez-Gago M, *et al.* Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. *Transplantation* 2003;75:1045–1047.
- [373] Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S, *et al.* Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:449–454.
- [374] Tisone G, Orlando G, Cardillo A, Palmieri G, Manzia TM, Baiocchi L, *et al.* Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol* 2006;44:702–709.
- [375] Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppeler D, Garcia-Morales R, Kato T, Madariaga JR, *et al.* The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. *Am J Transplant* 2005;5:608–613.
- [376] Orlando G, Manzia T, Baiocchi L, Sanchez-Fueyo A, Angelico M, Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl Immunol* 2008;20:43–47.
- [377] Pons JA, Ramirez P, Revilla-Nuin B, Pascual D, Baroja-Mazo A, Robles R, *et al.* Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2009;23:329–336.
- [378] Londono MC, Rimola A, O'Grady J, Sanchez-Fueyo A. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *J Hepatol* 2013;59:872–879.
- [379] Benitez C, Londono MC, Miquel R, Manzia TM, Abalde JG, Lozano JJ, *et al.* Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology* 2013;58:1824–1835.
- [380] Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, *et al.* Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680–687.
- [381] Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889–896.
- [382] Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, *et al.* HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000;32:673–684.
- [383] Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, *et al.* Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.
- [384] Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, *et al.* Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:23–34.
- [385] Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrion JA, Marino Z, Londono MC, *et al.* Liver stiffness 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2014;14:375–383.
- [386] Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:S58–S66.
- [387] Brown KA, Fontana RJ, Russo MW, Levitsky J, Yoshida EM, Vargas HE, *et al.* Twice-daily telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in genotype 1 HCV liver transplant recipients: interim week 16 safety and efficacy results of the prospective, multicenter REFRESH study. *Hepatology* 2013;58:209A.
- [388] Coilly A, Dumortier J, Botta-Fridlund D, Latournerie M, Leroy V, Pageaux GP, *et al.* Sustained virological response after protease inhibitor-based therapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation: a multicentric european experience. *Hepatology* 2013;58:316A.
- [389] Faisal N, Renner EL, Bilodeau M, Yoshida EM, Wong P, Ma MM, *et al.* Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective in liver transplant recipients with genotype 1 hepatitis C recurrence: a Canadian multicentre experience. *Hepatology* 2013;58:238A.
- [390] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120–S131.
- [391] Coilly A, Roche B, Duclos-Vallee JC, Samuel D. Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int* 2014;34:46–52.
- [392] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108–117.
- [393] Forns X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, *et al.* Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015;61: 1485–1494.
- [394] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown Jr RS, *et al.* An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med* 2014;371:2375–2382.
- [395] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149: 649–659.
- [396] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, *et al.* Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the

TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heteroge- neous population. *Hepatology* 2014;60:220A.

- [397] Brown RS, Reddy KR, O'Leary JG, Kuo A, Morelli G, Stravitz RT, *et al.* Safety and efficacy of new DAA-based therapy for hepatitis C post-transplant: interval results from the HCV-TARGET longitudinal, observational study. *Hepatology* 2014;60:1269A.
- [398] Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
- [399] Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, *et al.* Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterol- ogy* 2007;132:1746–1756.
- [400] Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, *et al.* Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842–1847.
- [401] Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J Hepatol* 2001;34:943–945.
- [402] Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2011;17:1176–1190.
- [403] Dumortier J, Chevallier P, Scoazec JY, Berger F, Boillot O. Combined lamivudine and hepatitis B immunoglobulin for the prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation: long-term results. *Am J Transplant* 2003;3:999–1002.
- [404] Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, *et al.* Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatol- ogy* 1998;28:585–589.
- [405] Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, *et al.* Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:696–700.
- [406] Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, *et al.* Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recur- rent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroentero- logy* 2007;132:931–937.
- [407] Buti M, Mas A, Prieto M, Casafont F, Gonzalez A, Miras M, *et al.* A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811–817.
- [408] Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, *et al.* Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 942–948.
- [409] Terrault N. Prophylaxis in HBV-infected liver transplant patients: end of the HBIG era? *Am J Gastroenterol* 2013;108:949–951.
- [410] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400–406.
- [411] Faure S, Herrero A, Jung B, Duny Y, Daures JP, Mura T, *et al.* Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012;57: 306–312.
- [412] Vaillant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. *Addiction* 2003;98: 1043–1051.
- [413] DiMartini A, Crone C, Dew MA. Alcohol and substance use in liver transplant patients. *Clin Liver Dis* 2011;15:727–751.
- [414] DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, Fitzgerald MG, Devera ME, Fontes P. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplan- tation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant* 2011;11:1287–1295.
- [415] Cuadrado A, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidi- vism impairs long-term patient survival after orthotopic liver trans- plantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:420–426.
- [416] Rice JP, Lucey MR. Should length of sobriety be a major determi- nant in liver transplant selection? *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18:259–264.
- [417] Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bou- fford Y, *et al.* Negative impact of *de novo* malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospec- tive analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032–1041.
- [418] Tandon P, Goodman KJ, Ma MM, Wong WW, Mason AL, Meeberg G, *et al.* A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 1700–1706.
- [419] Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1147–1153.
- [420] Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplan- tation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53:199–206.
- [421] Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver trans- plantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:394–402, e1.
- [422] El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2011;31:291–302.
- [423] Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after li- ver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:575–581.
- [424] Graziadei IW. Live donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: is disease recurrence increased? *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:301–305.
- [425] Matter MS, Decaens T, Andersen JB, Thorgerisson SS. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: current state and future trends. *J Hepatol* 2014;60:855–865.
- [426] Chen K, Man K, Metselaar HJ, Janssen HL, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rationale of personalized immunosuppressive medication for hepatocel- lular carcinoma patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:261–269.
- [427] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [428] Sposito C, Mariani L, Germini A, Flores Reyes M, Bongini M, Grossi G, *et al.* Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. *J Hepatol* 2013;59:59–66.
- [429] Yoon DH, Ryoo BY, Ryu MH, Lee SG, Hwang S, Suh DJ, *et al.* Sorafe- nib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:768–773.
- [430] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, *et al.* End- stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver trans- plantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treat- ment. *Transplantation* 2001;72:1934–1939.
- [431] Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651–2659.
- [432] Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Reducing early exposure to calcineurin inhibitors: the key factor for a successful renal sparing strategy. *Am J Transplant* 2013;13:239.
- [433] Gavalda J, Vidal E, Lluberas C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:27–33.
- [434] Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recip- ients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058–2070.
- [435] Safdar N, Said A, Lucey MR, Knecht SJ, D'Alessandro A, Musat A, *et al.* Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis* 2004;39: 517–525.
- [436] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger -Isakov L, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96: 333–360.
- [437] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, *et al.* Long- term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.

- [438] Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, Zanusi G, Calabrese F, *et al.* Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1065–1070.
- [439] Allen U, Preiksaitis J. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S87–S96.
- [440] Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002;73:63–67.
- [441] Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, *et al.* Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007;13:566–570.
- [442] Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, *et al.* Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926–934.
- [443] Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:842–858.
- [444] Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S227–S233.
- [445] Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, *et al.* Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657–1665.
- [446] Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581–587.
- [447] Yehia BR, Blumberg EA. *Mycobacterium tuberculosis* infection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1129–1135.
- [424] Graziadei IW. Live donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: is disease recurrence increased? *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:301–305.
- [425] Matter MS, Decaens T, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Targeting the mTOR pathway in hepatocellular carcinoma: current state and future trends. *J Hepatol* 2014;60:855–865.
- [426] Chen K, Man K, Metselaar HJ, Janssen HL, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rationale of personalized immunosuppressive medication for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:261–269.
- [427] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [428] Sposito C, Mariani L, Germini A, Flores Reyes M, Bongini M, Grossi G, *et al.* Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. *J Hepatol* 2013;59:59–66.
- [429] Yoon DH, Ryoo BY, Ryu MH, Lee SG, Hwang S, Suh DJ, *et al.* Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:768–773.
- [431] Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, *et al.* End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. *Transplantation* 2001;72:1934–1939.
- [432] Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wade H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651–2659.
- [433] [Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Reducing early exposure to calcineurin inhibitors: the key factor for a successful renal sparing strategy. *Am J Transplant* 2013;13:239. Gavalda J, Vidal E, Lumberras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:27–33.
- [434] Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:2058–2070.
- [435] Safdar N, Said A, Lucey MR, Knechtle SJ, D'Alessandro A, Musat A, *et al.* Infected bilomas in liver transplant recipients: clinical features, optimal management, and risk factors for mortality. *Clin Infect Dis* 2004;39: 517–525.
- [436] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96: 333–360.
- [437] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3–26.
- [438] Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, Zanusi G, Calabrese F, *et al.* Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1065–1070.
- [439] Allen U, Preiksaitis J. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S87–S96.
- [440] Singh N, Wagener MM, Marino IR, Gayowski T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlation with evolution in transplantation practices. *Transplantation* 2002;73:63–67.
- [441] Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, *et al.* Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007;13:566–570.
- [442] Patel R, Portela D, Badley AD, Harmsen WS, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, *et al.* Risk factors of invasive *Candida* and non-*Candida* fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:926–934.
- [443] Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:842–858.
- [444] Martin SI, Fishman JA. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S227–S233.
- [445] Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, *et al.* Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657–1665.
- [446] Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581–587.
- [447] Yehia BR, Blumberg EA. *Mycobacterium tuberculosis* infection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:1129–1135.
- [448] Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl* 2012;18:1140–1146.
- [449] Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010;30:948–957.
- [450] Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from *de novo* malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010–2017.
- [451] Guichelaar MM, Schmol J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46:1198–1207.
- [452] Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehlhechner P, *et al.* Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl* 2005;11:960–966.
- [453] Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, *et al.* Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001;357:342–347.
- [454] Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, *et al.* Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001;12:484–492.
- [455] Sethi A, Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient - a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:229–245.
- [456] Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF, Kasiske BL, Israni AK, Sny-

der JJ, *et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901.

- [457] Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, *et al.* Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of *de novo* malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:2355–2361.
- [458] Penn I. Posttransplantation *de novo* tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2:52–59.
- [459] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681–1691.
- [460] Herrero JL, Espana A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Alvarez-Cienfuegos J, *et al.* Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl* 2005;11:1100–1106.
- [461] Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of *de novo* malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010;30:1247–1258.
- [462] Herrero JL, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, *et al.* Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl* 2011;17:402–408.
- [463] Chandok N, Watt KD. Burden of *de novo* malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012;18:1277–1289.
- [464] Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. *Med Care* 1989;27:S148–S156.
- [465] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995;273:59–65.
- [466] Kanwal F, Hays RD, Kilbourne AM, Dulai GS, Gralnek IM. Are physician-derived disease severity indices associated with health-related quality of life in patients with end-stage liver disease? *Am J Gastroenterol* 2004;99:1726–1732.
- [467] Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835–840.
- [468] Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. *J Hepatol* 2009;51:949–959.
- [469] Bona MD, Rupolo G, Ponton P, Iemmolo RM, Boccagni P, Destro C, *et al.* The effect of recurrence of HCV infection of life after liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11:S475–S479.
- [470] De Bona M, Ponton P, Ermani M, Iemmolo RM, Feltrin A, Boccagni P, *et al.* The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J Hepatol* 2000;33:609–615.
- [471] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, *et al.* Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–98.
- [472] Ruppert K, Kuo S, DiMartini A, Balan V. In a 12-year study, sustainability of quality of life benefits after liver transplantation varies with pretransplantation diagnosis. *Gastroenterology* 2010;139:1619–1629, 29 e1–e4.
- [473] Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, *et al.* Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1473–1479.
- [474] Burra P, De Martin E, Gitto S, Villa E. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:122–134.
- [475] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, *et al.* Liver transplantation and health-related quality of life: scoring differences between men and women. *Liver Transpl* 2004;10:88–96.
- [476] Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000;70:711–716.
- [477] McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868–2879.
- [478] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.
- [479] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2003.
- [480] Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, *et al.* Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation* 2007;83:858–873.
- [481] Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, Krol W, Krystal J. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health* 2003;6:566–573.
- [482] Rodriguez A, Diaz M, Colon A, Santiago-Delpin EA. Psychosocial profile of noncompliant transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23:1807–1809.
- [483] Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, *et al.* Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:318–323.
- [484] Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, *et al.* Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:760–770.
- [485] Burra P. The adolescent and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;56:714–722.
- [486] Gilmour S, Adkins R, Liddell GA, Jhangri G, Robertson CM. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. *Am J Transplant* 2009;9:294–300.
- [487] Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) results. *Am J Transplant* 2011;11:303–311.
- [488] Fredericks EM, Magee JC, Oipari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12:289–299.
- [489] Gilmour SM, Sorensen LG, Anand R, Yin W, Alonso EM. School outcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium. *Liver Transpl* 2010;16:1041–1048.
- [490] Shemesh E. Beyond graft survival and into the classroom: should school performance become a new posttransplant outcome measure? *Liver Transpl* 2010;16:1013–1015.
- [491] Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl* 2009;15:S42–S49.
- [492] Aberg F, Hockerstedt K, Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. *Clin Transplant* 2012;26:729–735.
- [493] Huda A, Newcomer R, Harrington C, Blegen MG, Keeffe EB. High rate of unemployment after liver transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl* 2012;18:89–99.