

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA
DOUTORADO

**DIABETES MELITO COMO FATOR DE RISCO EM
TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO:
SEGUIMENTO A LONGO PRAZO**

Claudio Augusto Marroni

Porto Alegre
2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA
DOUTORADO

**DIABETES MELITO COMO FATOR DE RISCO EM
TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO:
SEGUIMENTO A LONGO PRAZO**

Claudio Augusto Marroni

Orientador: Prof^a Dr^a Themis Reverbel da Silveira

*Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Gastroenterologia da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul para obtenção do título de
Doutor em Medicina: Gastroenterologia.*

Porto Alegre

2001

Ficha Catalográfica

M361d Marroni, Cláudio Augusto

Diabetes melito como fator de risco em transplante ortotópico de fígado: seguimento a longo prazo./ orient. Themis Reverbel da Silveira. Porto Alegre, 2001.

184 p. Tab.

Tese (Doutorado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia.

1 - Diabetes melito. 2 - Transplante ortotópico de fígado. 3 - Seguimento a longo prazo. 4 - Sobrevivência condicional. 5 - Fatores de risco. I- Themis Reverbel da Silveira. II - Título

CDD 616.462

Homenagem

A relação desenvolvida entre os médicos e os pacientes nos trabalhos de transplantes é tão digna e bela quanto a que ocorre com outras atividades médicas.

As peculiaridades que a diferenciam são as relacionadas à vivência biunívoca (ensina/aprende, aprende/ensina; dá/recebe, recebe/dá) que extrapolam as individualidades e se espraiam no meio familiar e social, formando uma grande congregação com o pensamento direcionado ao bem estar e à qualidade de vida.

A doença é apátrida, mas universal.

Os pacientes têm nacionalidade, individualidade, limites físicos, entorno social e familiar.

A dor, o sofrimento, a angústia, o medo e as perdas são individuais e coletivos, ultrapassam o físico e se situam no espiritual.

A experiência vivenciada em um sítio poderá ser reproduzida em outro distante, com personagens diversos, com a mesma essência.

Espanhóis e gaúchos estão distantes, mas são a mesma substância espiritual nas queixas, perdas e ganhos.

Ao homenagear os pacientes espanhóis, que são a essência deste estudo, vou fazê-lo com os nossos transplantados hepáticos gaúchos, que acompanhamos há mais de uma década e fazem parte de uma imensa jovem família em desenvolvimento.

Os ganhos com o transplante hepático são individuais, mas representam uma conquista coletiva e se expandem universalmente.

O homo sapiens sapiens, que ultimamente não parece fazer jus ao qualificativo, considera-se na culminância da diferenciação biológica antropocêntrica por ele convencionada e tem, na sua complexidade, uma infelicidade e frustração permanentes, a consciência da única certeza objetiva do seu destino, a finitude.

A imortalidade de Fausto e o fogo de Prometeu são utopias às quais se sujeita nos seus sonhos.

A filosofia e a mitologia, com seus personagens demônio / homem e deus / homem, com suas qualidades e defeitos, sinalizam para uma simbiose qualitativa de possibilidades etéreas, com comparações inevitáveis e uma síntese ilusória conceitual.

As quimeras, alucinações fictícias da literatura fantástica e da mitologia, são seres biológicos complexos de múltiplas origens, com eventual imortalidade e poderiam ser os exemplos da criação / fantasia a serem alcançados.

Os transplantadores, carregando inconscientemente o germe da onipotência divina, atrevem-se a produzir quimeras que futuramente alcançarão as raias da imortalidade, tentando frustrar a certeza da finitude.

O sonho do transplantador é a eternidade.

*À **Norma**, companheira, mulher e amante, que nunca disse não aos meus devaneios científicos e sempre disse sim às minhas possibilidades de realização profissional, com todo o meu amor.*

*Às minhas filhas **Christiane, Sabine e Caroline**, que me entenderam, compreenderam e respaldaram permanentemente, o meu carinho e amor.*

Agradecimentos

- À **Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira**, transplantadora hepática, mulher intelectual e sábia, revolucionária, visionária, erudita e bela, defensora ativa de suas inúmeras linhas e veículos de real atuação, que nos acolheu , como colega, mestra e amiga, orientando esta etapa de nossa trajetória.
- À **Profa. Dra. Norma Possa Marroni**, presença constante, incentivo permanente, respaldo entusiasta e otimismo contagiante, que nos acompanha por uma vida e nos levou a prosseguir e terminar este estudo.
- Aos **Drs. Miguel Navasa, Antoni Rimola e Luiz Grande**, da Unidade de Fígado e Cirurgia Digestiva (Grupo de Transplante Hepático) do *Institut de Malalties Digestives - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer* – do *Hospital Clinic i Provincial da Universidade de Barcelona – Espanha*, pela oportunidade de participar do acompanhamento dos pacientes transplantados, coletar os dados, discutir e utilizar os achados neste trabalho, pelo profissionalismo, capacidade científica e amizade, e por participarem na minha formação de transplantador. *Moltes gràcies.*
- Ao **Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner**, competente estatístico, jovem inteligente, racional e aplicado, pela excelente orientação nos estudos estatísticos e sugestões brilhantes.
- À **Profa. Dra. Maria do Horto Soares Motta**, filóloga e pedagoga emérita, precisa e pontual, inteligente e de agradável convívio, pela depuração, precisão e abrihantamento do texto.
- À **Clair Azevedo**, pelo bom gosto e precisão do acabamento na arte final.

RESUMO

RESUMO

Introdução - O transplante ortotópico de fígado (TOF) é o tratamento de escolha para pacientes com doença hepática terminal com resultados de sobrevida em um ano de 75% a 90%. A qualidade de vida e a sobrevida a longo prazo são os objetivos atuais. A recorrência da hepatopatia original, doenças concomitantes e condições pessoais podem determinar aumento na morbidade, mortalidade e alterações na evolução. Os cirróticos têm alterações do metabolismo dos carboidratos e aumentada prevalência de diabetes melito (DM). As drogas imunossupressoras utilizadas nos transplantes desencadeiam DM secundário com complicações micro e macrovasculares, aumentando o risco de mortalidade e evolução com complicações a longo prazo.

Objetivos - O objetivo principal foi descrever a evolução a longo prazo de pacientes transplantados hepáticos que sobreviveram por mais de um ano com o mesmo enxerto e analisar o seu comportamento considerando como fator principal a presença de DM e, como secundários, os aspectos demográficos e os achados clínico-patológicos aos 12 meses.

Casuística e métodos - Estudo de coorte histórico que tem como fator principal em avaliação (variável independente) a presença de DM. O desfecho (variável dependente) é o tempo de sobrevivência, e o evento de interesse, conseqüentemente, a ocorrência de óbito. Foram revisados os prontuários de 98 pacientes consecutivos nos quais o enxerto sobreviveu por mais de um ano, acompanhados de 13 a 132 meses. Nos dados clínico-demográficos do pré-TOF, valorizou-se idade, gênero, hepatopatia prévia, presença de DM, marcadores virais B e C, dosagens séricas de glicose e creatinina e história familiar de DM. Na evolução foram valorizadas a presença de HAS, marcadores virais B e C, DM-pós, episódios de rejeição, IRC e as con-

Resumo

dições do enxerto aos 12 meses, bem como a necessidade de reTOF. Os exames bioquímicos e enzimáticos de avaliação da função hepática e renal e as características da imunossupressão aos 12 meses foram outros dados da análise. O tempo de sobrevivência e a ocorrência de óbito foram os elementos finais da pesquisa. A análise estatística utilizou a média e o desvio padrão bem como mediana com interquartil nas situações de assimetria com teste t de Student e U de Mann-Whitney nessas situações. Na comparação de grupos foi feita análise de variância (ANOVA), e o teste do qui-quadrado em variáveis qualitativas, com cálculo de RR e IC. Usou-se a comparação da ocorrência de óbito com a densidade de incidência. Foram elaboradas curvas de sobrevida segundo o método proposto por Kaplan-Meier com comparação de grupos através do *log-rank*. Valorizou-se a chamada **sobrevida condicional** a longo prazo. Na avaliação dos efeitos das múltiplas variáveis foi utilizada a técnica multivariada de regressão de azares proporcionais de Cox. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS-v.10.

Resultados - Dos 98 pacientes, 53 eram masculinos, com média de idade de $45,9 \pm 10,4$ anos. Oitenta e cinco eram portadores de hepatopatias crônicas e 13 de IHAG, 14 tinham DM-pré, 57% apresentavam positividade aos marcadores virais B e/ou C e 31,1% tinham HFDM. Os níveis séricos de glicose e creatinina estavam dentro dos limites da normalidade. Dos 84 pacientes sem DM, 29 desenvolveram DM-pós. Houve 28 óbitos durante a evolução, com média de acompanhamento dos sobreviventes de $93,8 \pm 29,0$ meses, com mediana de 103 meses (P25:94; P75:112). A curva de sobrevida condicional de longo prazo mostra sobrevida de 94% aos 36 meses, de 84% aos 60 meses, de 77% aos 96 meses e de 67% aos 132 meses. A recorrência da doença primária foi responsável por 32,1% das mortes, a imunossupressão por 25% e outras causas por 32,1%. Nestas últimas se situa a maioria dos pacientes com DM. Pacientes masculinos, com DM-pré e pós, com marcadores virais B e/ou C no pré ou pós-TOF, com IRC, com reTOF e com alteração das provas de função hepática aos 12 meses têm maior mortalidade. O DM-pré é mais freqüente nos pacientes com reatividade aos marcadores virais C e pouco freqüente nas cirroses colestáticas. O DM-pós é mais freqüente nas cirroses VHC+ e por álcool. A IRC ocorre em 75% dos pacientes com DM-pré ou pós. Os enxertos aos 12 meses estão mais comprometidos nos

Resumo

pacientes com DM-pós. As provas de função hepática aos 12 meses estão mais alteradas no grupo DM-pós. O tempo médio de sobrevida foi maior no grupo sem DM ($P = 0,034$) e a densidade de ocorrência de óbito menor ($P = 0,009$). As curvas de **sobrevida condicional** dos três grupos (DM-pré, pós e sem DM) mostraram uma sobrevida diminuída nos grupos com DM. A análise multivariada (modelo de Cox) destaca a presença de DM-pré ($RR = 3,1$ e $P < 0,05$) como fator de risco independente para o óbito e IRC ($RR = 2,6$ e $P = 0,108$) e γ GT aos 12 meses acima de 400 UI/l ($RR = 2,7$ e $P = 0,123$) como fatores de risco a serem considerados como independentes para o óbito.

Conclusões - Os pacientes que apresentam DM-pré e pós TOF têm diminuída sua sobrevida a longo prazo quando comparados com os sem DM. A piora da evolução a longo prazo destes grupos observa-se a partir dos três anos. A presença de VHC+, HFDM e gênero masculino relacionam-se com a maior ocorrência de DM-pós. A piora da evolução relaciona-se com o gênero masculino, reatividade aos marcadores virais, ocorrência de DM-pré ou pós, IRC e provas de função hepática alteradas aos 12 meses. O fator de risco independente para a pior evolução é a presença de DM-pré. IRC e γ GT acima de 400 UI/l aos 12 meses são fatores de risco independentes de menor força.

Demonstra-se a TESE de que os pacientes diabéticos têm pior evolução que os demais após serem submetidos ao TOF.

SUMMARY

SUMMARY

Introduction - Orthotopic liver transplantation (OLT) is the preferred treatment for patients with terminal hepatic disease, with survival indexes of 75-90% in a year. Quality of life and long term survival are the current objectives. Recurrence of the original hepatopathy, concomitant diseases, and personal conditions may determine increased morbidity, mortality, and changes in evolution. Cirrhotic patients show alterations in carbohydrate metabolism and increased prevalence of diabetes mellitus (DM). The immunosuppressive drugs used in transplants trigger secondary DM with micro and macrovascular complications, increased mortality risk, and evolution with long term complications.

Objectives - The main objective was to report the long term evolution in liver transplant patients who have survived for over a year with the same graft and to analyze their behavior considering primarily the presence of DM and secondarily the demographic aspects and the clinicopathological findings at 12 months.

Case Study and Methods - This longitudinal cohort study was designed to evaluate the presence of DM (independent variable). The outcome (dependent variable) is the survival time and the occurrence of death is thus an event of interest. The medical records of 98 consecutive patients whose graft survived for over a year were reviewed. These patients were followed from 13 to 132 months. Pre-OLT clinical and demographic data included age, gender, previous liver disease, presence of DM, viral markers B and C, serum glucose and creatinine levels, and family history of DM. In evolution special attention was given to the presence of HAS, viral markers B and C, post-DM, rejection episodes, IRC, and graft conditions at 12 months, as well as the need for another OLT (re-OLT). The biochemical and enzymatic tests for evaluation of kidney and liver functions and the immunosuppression characteristics at 12 months were also analyzed. Survival time and death occurrence were the final

Summary

elements of the study. Statistical analysis used the mean and the standard deviation as well as interquartile median with Student's t- and Mann-Whitney U-tests in asymmetric situations. Variance analysis was performed for group comparisons (ANOVA), and the Chi-square test for qualitative variables, calculating RR and IC. Also, death occurrence was compared with incidence density. Survival curves were plotted according to the method proposed by Kaplan-Meier with group comparisons through log-rank. The so-called long term **conditional survival** was valued. For the evaluation of effects of multiple variables, Cox's multivariate technique of proportional odds regression was used. Data were processed and analyzed using the SPSS-v.10 program.

Results - Of the 98 patients, 53 were males, with a mean age of 45.9 ± 10.4 years. Eighty-five had chronic hepatopathies, 13 had IHAG, 14 had pre-DM, 57% showed positive tests for viral markers B and/or C, and 31.1% had HFDM. Serum glucose and creatinine levels were within the normal ranges. Of the 84 patients without DM, 29 developed post-DM. There were 28 deaths during evolution, with a mean follow-up of survivors of 93.8 ± 29.0 months and median of 103 months (P25:94; P75:112). The long term conditional survival curve shows a survival rate of 94% at 36 months, 84% at 60 months, 77% at 96 months, and 67% at 132 months. Recurrence of primary disease accounted for 32.1% of deaths, immunosuppression for 25%, and other causes for 32.1%. The latter includes most DM patients. Male patients with pre- and post-DM, viral markers B and/or C at pre- or post-OLT, with IRC, re-OLT, and alterations in liver function tests at 12 months show higher mortality. Pre-DM is more frequent in patients with reactivity to viral markers C and less frequent in cholestatic cirrheses. Post-DM is more frequent in positive VHC and alcoholic cirrheses. IRC occurs in 75% of patients with pre- or post-DM. Grafts at 12 months are more compromised in patients with post-DM. Liver function tests at 12 months are more altered in the post-DM group. The mean survival time was greater ($P = 0.034$) and the density of death occurrence lesser in the group without DM ($P = 0.009$). The **conditional survival** curves of the three groups (pre-, post-, and no DM) showed decreased survival in the groups with DM. The multivariate analysis (Cox's model) highlights the presence of pre-DM (RR = 3.1 and $P < 0.05$) as an

Summary

independent risk factor for death, and IRC (RR = 2.6 and P = 0.108) and γ GT above 400UI/l at 12 months (RR = 2.7 and P = 0.123) as risk factors to be considered as independent for death.

Conclusions - The patients with pre- and post-DM have a decreased long term survival as compared to those without DM. The worse long term evolution in these groups is seen as of 3 years. The presence of positive VHC, HFDM, and male gender are related to a higher occurrence of post-DM. The worse evolution is related to male gender, reactivity to viral markers, occurrence of pre- or post-DM, IRC, and altered liver function tests at 12 months. The independent risk factor for the worst evolution is the presence of pre-DM. IRC and γ GT above 400 UI/l at 12 months are independent risk factors of lesser strength.

The data support the hypothesis that diabetic patients show a worse evolution than other patients following submission to OLT.

Sumário

ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 - INTRODUÇÃO	25
1.1 - Transplante Hepático	25
1.1.1 - Histórico	25
1.1.2 - Resultados	26
1.1.3 - Resultados a Longo Prazo	30
1.1.4 - Causas de Morte Pós-Transplante Hepático	35
1.2 - Diabetes Melito na Doença Hepática e Transplantes	42
1.2.1 - Diabetes Melito.....	42
1.2.2 - Diabetes Melito e Fígado.....	43
1.2.3 - Diabetes Melito e Transplantes	45
1.3 - Drogas Imunossupressoras no Transplante Hepático	45
1.3.1 - Glicocorticóides.....	46
1.3.2 - Ciclosporina	47
1.3.3 - Azatioprina.....	50
1.4 - Diabetes Melito Induzido por Drogas Imunossupressoras	50
1.4.1 - Diabetes Melito Induzido por Esteróides	51
1.4.2 - Diabetes Melito e Ciclosporina.....	51
1.5 - Diabetes Melito: Evolução e Mortalidade	52
2 - JUSTIFICATIVA	61
3 - OBJETIVOS	64

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS	66
4.1 - Delineamento	66
4.2 - Pacientes	66
4.3 - Avaliação Laboratorial	77
4.4 - Rotina do Transplante Ortotópico de Fígado	78
4.5 - Critério para Diagnóstico de Diabetes Melito Pós-Transplante	79
4.6 - Acompanhamento Ambulatorial a Longo Prazo	79
4.7 - Acompanhamento Laboratorial Necessário para a Avaliação das Variáveis em Estudo e Níveis de Valorização dos Resultados	80
4.8 - Análise Estatística	81
4.9 - Considerações Éticas	82
5 - RESULTADOS	84
5.1 - Caracterização da Amostra de Pacientes Submetidos ao Transplante Ortotópico de Fígado	84
5.2 - Avaliação da Sobrevida dos Pacientes Transplantados e Ocorrência de Óbito	87
5.3 - Avaliação da Associação entre os Fatores de Prognóstico e a Ocorrência do Óbito em TOF a Longo Prazo	90
5.4 - Comparação das Características Gerais dos Pacientes Transplantados entre os Grupos Sem e Com Diabetes Melito	93
5.5 - Comparação das Características Clínico-Patológicas Evolutivas dos Pacientes Transplantados entre os Grupos Sem e Com Diabetes Melito	94
5.6 - Comparação das Características Laboratoriais e dos Valores de Imunossupressão dos Pacientes Transplantados entre os Grupos Sem e Com Diabetes Melito aos Doze Meses	98
5.7 - Avaliação da Ocorrência de Óbito entre os Transplantados e sua Associação com os Grupos Sem e Com Diabetes Melito a Longo Prazo	100
5.8 - Avaliação da Sobrevida dos Pacientes Transplantados Sem e Com Diabetes Melito e a Ocorrência de Óbito a Longo Prazo	101
5.9 - Análise Multivariada	102

6 - DISCUSSÃO	107
6.1 - Considerações Gerais	107
6.2 - Características da Amostra	108
6.3 - Análise da Sobrevida e Caracterização da Ocorrência de Óbito no Grupo Geral	119
6.3.1 - <i>Sobrevida</i>	119
6.3.2 - <i>Ocorrência de Óbito</i>	120
6.4 - Fatores Prognósticos e Evolução	125
6.5 - Comparação e Análise da Evolução dos Diversos Grupos	132
6.6 - <i>Status Diabeticus</i> e Evolução Pós-TOF	135
7 - CONCLUSÕES	141
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	144
ANEXOS	

Lista de Figuras

- Figura 1** Curva de Kaplan-Meier descrevendo a mortalidade observada entre os pacientes submetidos ao TOF após o primeiro ano (| = observações censuradas).....87
- Figura 2** Curva de Kaplan-Meier descrevendo a mortalidade observada entre os pacientes submetidos ao TOF após o primeiro ano (| = observações censuradas) considerando os grupos em estudo, sem e com DM.....102

Lista de Tabelas

Tabela 1	Distribuição das causas das hepatopatias originais que determinaram a indicação do TOF	67
Tabela 2	Distribuição das causas das hepatopatias originais que determinaram a indicação do TOF, modificadas <i>a posteriori</i>	68
Tabela 3	Marcadores sorológicos dos vírus B e C em pacientes com cirroses colestáticas (n = 24) no pré-TOF e no pós-TOF	69
Tabela 4	Marcadores sorológicos dos vírus B e C em pacientes com cirrose criptogênica (n = 23) no pré-TOF e no pós-TOF	69
Tabela 5	Marcadores sorológicos dos vírus B e C em pacientes com cirrose alcoólica (n = 17) no pré-TOF e no pós-TOF	70
Tabela 6	Marcadores sorológicos dos vírus B, D e C em pacientes com insuficiência hepática aguda grave – hepatite fulminante – no pré-TOF e no pós-TOF	71
Tabela 7	Lista de variáveis em estudo nos pacientes submetidos ao TOF por ocasião da indicação do transplante, aos 12 meses e na evolução tardia	72
Tabela 8	Exames laboratoriais, dados da imunossupressão e seus níveis de valorização	80
Tabela 9	Características gerais dos pacientes transplantados por ocasião da indicação do transplante	86
Tabela 10	Causas de óbitos dos pacientes transplantados cujo enxerto sobreviveu mais de um ano	89
Tabela 11	Avaliação da associação entre fatores prognósticos de evolução e frequência de óbito no pós-TOF	91

Tabela 12	Avaliação da associação entre fatores prognósticos laboratoriais, elementos de imunossupressão e frequência de óbito no pós-TOF	92
Tabela 13	Comparação das características gerais dos pacientes transplantados entre os grupos	94
Tabela 14	Comparação das características clínico-patológicas evolutivas dos pacientes transplantados entre os grupos.....	97
Tabela 15	Comparação das características laboratoriais dos pacientes transplantados entre os grupos aos 12 meses.....	99
Tabela 16	Comparação das características de imunossupressão dos pacientes transplantados entre os grupos aos 12 meses	99
Tabela 17	Comparação da ocorrência de óbito entre os pacientes transplantados e sua associação entre os grupos sem e com diabetes melito a longo prazo.....	101
Tabela 18	Modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox) descrevendo as medidas de associação ajustadas nas relações de diversos fatores e óbito entre pacientes transplantados sem e com diabetes melito a longo prazo.....	103
Tabela 19	Modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox) descrevendo as medidas de associação ajustadas nas relações de diversos fatores e óbito entre pacientes transplantados sem e com diabetes melito a longo prazo.....	104
Tabela 20	Modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox) descrevendo as medidas de associação ajustadas nas relações de diversos fatores e óbito entre pacientes transplantados sem e com diabetes melito a longo prazo.....	105

Lista de Abreviaturas

µg	Micrograma
γGT	Gamaglutamiltransferase
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ALT	Alanino-aminotransferase
Anti-VHD	Anticorpo do vírus da hepatite delta
Anti-HBcIgG	Anticorpo do core do vírus da hepatite B, fase crônica
Anti-HBcIgM	Anticorpo do core do vírus da hepatite B, fase aguda
Anti-HBe	Anticorpo e do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo de superfície do vírus da hepatite B
Anti-VHC	Anticorpo do vírus da hepatite C
AST	Aspartato-aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
BD	Bilirrubina direta
BT	Bilirrubina total
CBP	Cirrose biliar primária
CEP	Colangite esclerosante primária
cm	Centímetro
CMV	Citomegalovírus
CyA	Ciclosporina A
dl	Decilitro
DLP	Doença linfoproliferativa
DM	Diabetes melito
DM I	Diabetes melito tipo I
DM II	Diabetes melito tipo II
DM tipo I	Diabetes melito tipo I
DM tipo II	Diabetes melito tipo II
DMID	Diabetes melito insulino dependente
DMIE	Diabetes melito induzido por esteróides
DMNID	Diabetes melito não insulino dependente
DM-pós	Diabetes melito pós-transplante
DM-pré	Diabetes melito pré-transplante
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DNA HBV	Ácido desoxirribonucléico do vírus da hepatite B
DP	Desvio padrão
ELISA	Enzima imunoenensaio
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry</i>
FA	Fosfatase alcalina
FFFCMPA	Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
g	Grama
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B
HBIG	Imunoglobulina hiperimune do vírus da hepatite B

HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HDVAg	Antígeno do vírus da hepatite delta
IgA	Imunoglobulina A
HFDm	História familiar de diabetes melito
h	Hora
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IC	Intervalo de confiança
IHAG	Insuficiência hepática aguda grave (hepatite fulminante)
IMC	Índice de massa corpórea
IMS	Imunossupressão
INS	Insulina
IRC	Insuficiência renal crônica
IV	Intravenoso
kg	Quilograma
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
mmHg	Milímetros de mercúrio
n	Número
NA-NB	Hepatite não A - não B
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PCR RNA HCV	<i>Polymerase chain reaction ribonucleic acid hepatitis C virus</i>
pg/ml	Picograma por mililitro
PNF	<i>Primary non function</i> (disfunção primária do enxerto)
Pós-TOF	Pós-transplante ortotópico de fígado
Pré-TOF	Pré-transplante ortotópico de fígado
ReTOF	Retransplante ortotópico de fígado
Rev. DM	Reversão da Diabetes melito
RR	Risco relativo
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TIPS	<i>Transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>
TOF	Transplante ortotópico de fígado
TTG	Teste de tolerância à glicose
UCC	Unidade clínico-cirúrgica
UCLA	<i>University of California - Los Angeles</i>
UHTI	Unidade hepática de tratamento intensivo
UI	Unidade internacional
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UNOS	<i>United Network Organ Sharing</i>
VBDS	<i>Vanishing bile duct syndrome</i>
VHB	Vírus da hepatite B
VHB+	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHC+	Vírus da hepatite C
VO	Via oral
WHO	<i>World Health Organisation</i>

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - Transplante Hepático

1.1.1 - Histórico

Os primeiros experimentos em transplante ortotópico de fígado (TOF), que consiste na ablação do órgão doente e na implantação, em seu lugar, do enxerto doado, foram realizados em Los Angeles pelo Dr. Jack Cannon em 1956 (STARZL *et al.*, 1982).

O primeiro TOF em humanos foi efetuado por Starzl em 1º de março de 1963, na Universidade do Colorado, Denver, ao qual se seguiram outros quatro, nos sete meses subseqüentes, todos sem sucesso (STARZL *et al.*, 1982). Em setembro de 1963 e em janeiro de 1964 outras tentativas de transplantes em humanos foram empreendidas, em Boston e em Paris, respectivamente, também sem sucesso (STARZL *et al.*, 1982; WILLIAMS, 1990).

O primeiro TOF bem sucedido em humanos foi realizado em 23 de julho de 1967 numa criança de um ano e meio de idade que sobreviveu por 13 meses (STARZL *et al.*, 1982).

Em junho de 1983, houve um grande estímulo na área dos transplantes hepáticos nos Estados Unidos da América do Norte, com a realização pelo *National Institute of Health* de uma conferência de consenso e desenvolvimento em transplante do fígado onde se definiu que o TOF deixava de ser um tratamento experimental para ser considerado uma alternativa terapêutica válida para os enfermos hepáticos (JACOBY & ROTH, 1984).

A introdução do conceito de morte encefálica no início da década de 80 permitiu o aproveitamento de um número maior de órgãos melhor preservados e, juntamente com melhores soluções de perfusão, obteve-se uma maior preservação dos órgãos doados, prolongando o tempo para a preparação da cirurgia e transformando um procedimento de emergência em uma cirurgia semi-eletiva (NEUBERGER & SHORROCK, 1994).

Inúmeras melhorias técnicas subseqüentes possibilitaram que a sobrevivência dos pacientes submetidos ao TOF fosse progressivamente maior (VISA, 1991; NEUBERGER & SHORROCK, 1994).

1.1.2 - Resultados

Os primeiros estudos sobre transplantes hepáticos enfatizavam as dificuldades inerentes às fases iniciais do processo e os altos índices de mortalidade no primeiro ano, com baixa sobrevivência, elevados custos e duvidosa eficácia (STARZL *et al.*, 1982; CALNE, 1987).

Nessa fase inicial, antes dos anos 80, os resultados eram medíocres, como relatam STARZL *et al.* (1979 e 1982) e CALNE (1987), com sobrevida inferior a 30% no primeiro ano e menos da metade desta em 3 anos. Nesse período as dificuldades existentes relacionavam-se com a adequada seleção dos doadores e dos pacientes receptores, a inexistência da definição de morte encefálica para caracterizar os doadores, a falta de aprimoramento das técnicas anestésicas e cirúrgicas, o uso de drogas imunossupressoras pouco potentes e específicas, o não desenvolvimento das Unidades de Tratamento Intensivo, o uso de antibióticos de pouca eficácia, a carência de drogas antivirais e antifúngicas e a experiência incipiente e imatura dos grupos transplantadores propiciando altas morbidade, mortalidade e perda de enxertos (LLACH & RIMOLA, 1991; ABBASOGLU *et al.*, 1997).

À época, o TOF só se realizou em pacientes terminais, muitos com tumores hepáticos irressuscitáveis (RIMOLA *et al.*, 1991). Ao longo do tempo, entretanto, as indicações de transplante foram se ampliando cada vez mais, sendo que, na atualida-

de, praticamente qualquer enfermidade hepática ou biliar grave e irreversível pode constituir-se em indicação de TOF (RIMOLA *et al.*, 1991), com critérios de seleção e avaliação pré-TOF mais rígidos e aprimorados, melhorando os resultados (LLACH *et al.*, 1991; LLACH & RIMOLA, 1991; PIRSCH *et al.*, 1991; GRANDE *et al.*, 1993; DE CARLIS *et al.*, 2001).

Muita atenção focalizava as causas da perda precoce do enxerto, com necessidade de retransplantes urgentes, por disfunção primária, trombozes vasculares, lesão da via biliar, rejeição aguda ou crônica, com mortalidade elevada pelas circunstâncias clínico-cirúrgicas ou pelo pequeno número de doadores (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986; BALLESTA *et al.* 1989; SHAW *et al.*, 1989a; LLACH *et al.*, 1991; BELLE & DETRE, 1993).

A alta taxa de mortalidade tinha relação direta com as infecções, secundárias às altas doses de imunossupressão (IMS), usadas para tratar as rejeições (CUERVAS-MONS *et al.*, 1986; BALLESTA *et al.* 1989).

A descoberta de novas drogas imunossupressoras e sua purificação e seletividade trouxeram a mais importante contribuição da última década, melhorando os resultados dos transplantes hepáticos de maneira fundamental (EUROPEAN FK506 MULTICENTER LIVER STUDY GROUP, 1994; U.S. MULTICENTER FK506 LIVER STUDY GROUP, 1994).

Até recentemente, o sucesso de uma unidade de transplante de fígado era medido pela figura da "sobrevida de um ano".

Nessa avaliação não se estabeleciam as condições de sobrevivência nem a qualidade de vida dos pacientes. A melhora dos resultados obtidos mostrou que o período de um ano era de valor muito limitado, e passou-se a considerar tempo mais longo, de cinco a 10 anos, como parâmetro de sucesso, aliado com as boas condições de sobrevivência dos transplantados (NEUBERGER, 1999).

Entre 1986 e 1996, mais de 50.000 pacientes no mundo receberam enxertos hepáticos, e a grande maioria sobreviveu ao primeiro ano de transplante, o que torna muito importante estabelecer fatores que possam estar relacionados com sobrevida mais longa (ASFAR *et al.*, 1996).

A evolução dos conhecimentos clínico-cirúrgicos, aliada ao desenvolvimento de pesquisas imunológicas, à descoberta de novas drogas e à melhoria na captação e na seleção dos receptores, processos dinâmicos permanentes mas evolutivos, determinou uma perspectiva muito diferente da inicial, com resultados altamente favoráveis e confiáveis, mudando radicalmente o enfoque imediatista, para salientar novos rumos de valorização do longo prazo e da qualidade de vida e com preocupações com as possíveis recidivas futuras, cinco a 10 anos após o transplante.

Nas últimas décadas, o TOF tornou-se o tratamento de escolha para os pacientes com doença hepática terminal e para aqueles que apresentam hepatites fulminantes, com alta taxa de mortalidade, sendo um tratamento de rotina para essas circunstâncias (CANTISANI *et al.* 1993; CASTELLS *et al.*, 1993; MARRONI *et al.*, 1993; RIMOLA *et al.* 1994; DE CARLIS *et al.*, 2001).

Os problemas mais freqüentes, encontrados em uma avaliação pós-transplante, podem ser divididos em três categorias: relativos ao enxerto ou ao procedimento cirúrgico; relativos à IMS; relativos à recorrência da doença básica.

- **Enxerto/procedimento cirúrgico**

No período pós-TOF imediato, as complicações são dependentes de situações anatômicas relacionadas às anastomoses da via biliar e/ou vasculares, corrigíveis com uma reintervenção cirúrgica ou com retransplante (reTOF). Nessa fase pode ocorrer uma disfunção primária do enxerto com conseqüente necessidade de reTOF (IWATSUKI *et al.*, 1988; SHAW *et al.*, 1989a; STARZL & DEMETRIS, 1990; LLACH *et al.*, 1991; SALÓ *et al.*, 1991).

- **Imunossupressão**

A rejeição aguda é freqüente nos primeiros 30 dias, regredindo em 80% a 90% dos casos com o tratamento convencional e não melhorando ou cronificando nos restantes, o que pode ocasionar lesões irreversíveis que embasam a indicação de reTOF (BALLESTA *et al.* 1989; STARZL & DEMETRIS, 1990; BENHAMOU, 1994; BLAKOLMER *et al.*, 2000).

Nas rejeições agudas, utilizam-se elevadas doses de glicocorticóides, drogas implicadas em alterações do metabolismo glicídico. Nas rejeições crônicas,

mudam-se os esquemas terapêuticos de IMS com diminuição das doses de ciclosporina (CyA) e glicocorticóides (WALL, 1994; BLAKOLMER *et al.*, 2000).

Diabetes melito pós-transplante (DM-pós) é uma complicação conhecida em transplantes de órgãos e atribuída, inicialmente, ao uso de corticóides e imunossuppressores (ALAVI, SHARMA, PILLAY, 1971; RUIZ *et al.*, 1973; DAVID *et al.*, 1980; ARNER *et al.*, 1983; VAN THIEL *et al.*, 1990; HRICIK *et al.*, 1991).

- **Recorrência**

A avaliação de grandes séries de TOF permite identificar a recorrência das patologias básicas (HUBSCHER, 1994), onde as doenças de causa viral, hepatite por vírus B e hepatite por vírus C, têm preponderância, relacionadas à presença, no pré-operatório, de marcadores virais de replicação e infectividade (BRANDÃO & MARRONI, 1993; ASCHER *et al.*, 1994; VAN THIEL, WRIGHT, FAGIUOLI, 1994; VILLAMIL, 1994).

A doença hepática alcoólica recorre mais freqüentemente à medida que passa o tempo de seguimento e se abrandam as restrições iniciais de indicações, como a abstinência inferior a seis meses (KROM, 1994; SORRELL, 1994; POYNARD *et al.*, 1994, 1999).

A cirrose biliar primária (CBP), a colangite esclerosante primária (CEP) e a hepatite auto-imune se apresentam com índices baixos de recorrência (BENHAMOU, 1994; HARRISON & McMASTER, 1994; NEUBERGER, 1994; MILKIEWICZ *et al.*, 2000).

As neoplasias primárias de fígado caracterizam-se por índices elevados de recorrência, inversamente relacionados à rigidez dos critérios de seleção para a indicação do TOF (PICHLMAYR, WEIMANN, RINGE, 1994).

As alterações do enxerto ao final de 12 meses são relacionadas fundamentalmente à recorrência das doenças básicas ou à rejeição crônica (HUBSCHER, 1994).

Também deve ser assinalado que muitos pacientes têm situações clínicas preexistentes que podem complicar o curso pós-operatório e acentuar novos problemas que surgem em consequência do transplante (SORRELL, 1994).

Os cirróticos têm profunda resistência à insulina, intolerância à glicose, aumento da produção endógena de glicose e deficiência de produção de insulina durante o teste de tolerância à glicose (TTG). O DM ocorre com maior frequência em cirróticos e complica a sua evolução (PETRIDES *et al.*, 1994; PERSEGHIN *et al.*, 1998; PERSEGHIN *et al.*, 2000; ZEIN *et al.*, 2000).

1.1.3 – Resultados a Longo Prazo

A evolução do processo do TOF, durante os anos 80 e 90, tornando-o rotineiro, fez melhorarem os resultados, e a sobrevida em um ano dos pacientes pode ser de 75% a 90% (ASFAR *et al.*, 1996; ABBASOGLU *et al.*, 1997; MUTIMER, 1999).

As taxas de sobrevivência, que eram muito baixas antes do advento da CyA, ficaram estabelecidas em um patamar de cerca de 75% em cinco anos, nos serviços mais tradicionais e com bom movimento de transplantes (ADAMS *et al.*, 1995).

As condições de evolução dos pacientes transplantados tornaram-se uma medida importante do sucesso da unidade transplantadora, muito mais do que a sobrevida em um ano, o que determinou o estabelecimento de novas características na avaliação dos potenciais receptores (RIMOLA, 1991; MUTIMER, 1999).

Outra consequência dessas melhorias foi o aumento exponencial do número de receptores em lista de espera (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS, 1999; NEUBERGER, 1999; WIESNER, 1999; UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING, 1999), com a inevitável elevação da mortalidade em lista, observada nos Estados Unidos, de 196 mortes em 1988 para 957 em 1996 (UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING, 1999), mas com diminuição nos percentuais de 32% em 1988 para 13% em 1996, pela incompreensível prática de listar pacientes com doença incipiente, sem os critérios clássicos para ser transplantados imediatamente, que incham as listas de espera (NEUBERGER, 1999).

Mais que 50.000 mil pacientes no mundo receberam enxertos hepáticos entre 1986 e 1996, e a grande maioria sobreviveu ao primeiro ano de transplante, o que torna muito importante estabelecer fatores que possam estar relacionados com sobrevida mais longa (ASFAR *et al.*, 1996).

Nos dados do *European Liver Transplant Registry* (ELTR) há uma clara associação entre a sobrevida a longo prazo e a causa da doença básica, sendo que as cirroses colestáticas mostram melhor resultado que as de origem alcoólica ou viral (NEUBERGER, 1999).

No Reino Unido, há um consenso entre as unidades transplantadoras de que o TOF só poderá ser oferecido se houver uma probabilidade de sobrevida em cinco anos acima de 50%, com boa qualidade de vida (NEUBERGER, 1999).

ADAM *et al.* (2000), baseados nos registros do ELTR, compararam a real mortalidade dos pacientes transplantados hepáticos em um, três e cinco anos (24%, 32% e 36% respectivamente) com a mortalidade que ocorreria sem a existência de fatores de risco (15%, 19% e 22%) e com a mortalidade estimada em um modelo matemático (14%, 20% e 23% respectivamente), verificando que os fatores de risco são importantes para o prognóstico.

Esses excelentes resultados determinaram que houvesse uma expansão nas indicações e, ao mesmo tempo, os critérios muito rígidos para a entrada em lista de espera, que inicialmente se utilizavam, foram relaxados (LLACH *et al.*, 1991; MUTIMER, 1999).

A consequência óbvia desses dois preceitos modificados, baseados no sucesso alcançado com os transplantes, foi o “inchaço” das listas de espera, com crescimento geométrico, e que não foi acompanhado das mesmas taxas de crescimento, no *pool* de doadores, onde os aumentos foram modestos, com crescimento vegetativo e tendência à estabilização.

Nos Estados Unidos da América, entre 1988 e 1992, a sobrevida dos pacientes com TOF em um ano foi de 77%, e, entre 1992 e 1994 de 82% (NEUBERGER, 1999).

A sobrevida a longo prazo pode ser muito boa após o TOF, em pacientes que tenham um enxerto funcionando por mais de um ano. Pacientes transplantados na *Baylor University* apresentaram sobrevida de cinco a 10 anos de 74% e 67,2%, respectivamente, com a recorrência da doença inicial e a rejeição crônica sendo os fatores mais importantes de má evolução a longo prazo. Os pacientes com melhor

evolução foram os que apresentaram melhores testes de função hepática ao final do primeiro ano (ABBASOGLU *et al.*, 1997; MOLMENTI, LEVY, JUNG, 1999).

Os pacientes com mais de 60 anos têm pior prognóstico a longo prazo que os mais jovens (NEUBERGER, 1999)

A idade dos doadores tem mostrado uma diferença significativa nas taxas de sobrevivência dos enxertos, a curto e longo prazos. WIESNER (1999) relata que fígados de doadores de seis a 49 anos sobrevivem aos três e 24 meses em 90% e 80%, enquanto com doadores de 50 a 73 anos, os resultados são, respectivamente, de 80% e 70%.

O controle da rejeição e a mudança da IMS são fatores importantes na diminuição da mortalidade a longo prazo. A perda de enxerto após o primeiro ano depende de rejeição crônica (26,2%), da recorrência de hepatites (23,8%), de trombozes arteriais tardias e da recorrência de malignidade (9,5%), não havendo perdas por rejeição aguda (BÄCKMAN, 1993a; BÄCKMAN, 1993b; ABBASOGLU *et al.*, 1997).

A taxa de perda de enxertos, no segundo ano pós-TOF, é 3,4 vezes maior do que no período do segundo ao quinto ano (BÄCKMAN, 1993a; BÄCKMAN, 1993b).

A comparação das biópsias hepáticas protocolares pós-TOF de 51 pacientes sintomáticos (7,1 anos) com as de 14 pacientes assintomáticos (9,9 anos) demonstrou alterações histopatológicas nas primeiras, em 76%, compatíveis com doença viral recorrente, rejeição aguda ou crônica e colangiopatia obstrutiva. Nas demais encontraram-se alterações em 36%, com recorrência da doença original, colangiopatia obstrutiva e possível hepatite viral ($P = 0,002$) (PAPPO, 1995). Outros estudos demonstram que as provas hepáticas normais não são seguidas de histologia normal a longo prazo (SLAPAK *et al.*, 1997).

ADAM *et al.* (2000), analisando 22.089 pacientes submetidos ao TOF em 103 centros europeus de transplantes, verificaram que 65% das mortes ocorreram nos primeiros seis meses, período em que foram realizados 71% dos reTOF.

O ELTR, segundo WIESNER (1999) observou, em 22.032 pacientes transplantados, que o primeiro enxerto sobreviveu, respectivamente, 71%, 59% e 54% em um, cinco e oito anos, ao passo que, para os que retransplantaram, o segundo enxerto

sobreviveu, respectivamente, em 69%, 47% e 34% dos casos. Se o reTOF ocorreu no primeiro mês após o TOF, por disfunção primária do enxerto ou trombose da artéria hepática, o prognóstico era pobre quando comparado com o reTOF mais tardio (NEUBERGER, 1999).

A experiência mais relevante de observação da evolução a longo prazo de um único centro transplantador é a publicada por JAIN *et al.* (2000) que relatam 4.000 casos consecutivos do grupo de Starzl, de 1981 a 1998, com sobrevida de 57% em 10 anos e de 50% em 15 anos. As causas mais importantes de morte nesse longo período de observação foram infecções, malignidade e complicações relacionadas com a idade. As perdas de enxerto por rejeição tornaram-se raras. Os resultados obtidos nos transplantados a partir de 1990 são melhores que os dos transplantados anteriormente.

O *pool* de doadores aumentou um pouco, com o relaxamento dos critérios iniciais de doação muito rígidos, utilizando os chamados fígados marginais, como relata BUSUTTIL (1994), e se expandiu com hospitais auxiliares entrando no sistema de captação, para a racionalização dos custos, onde os critérios de avaliação dos órgãos doados e a técnica de preservação e de transporte podem não ser os mesmos das equipes mais experientes, possibilitando o eventual mau funcionamento do enxerto ou o aumento do uso de enxertos marginais (GRANDE *et al.*, 1993), comprovadamente com menor chance de funcionamento adequado a longo prazo (GRANDE *et al.*, 1993; BUSUTTIL *et al.*, 1994).

Novas maneiras de aumentar o *pool* de doadores, como os *split livers*, doadores vivos e xenotransplante, parecem não ser suficientes para fazer frente à demanda em futuro próximo, mas podem modificar os resultados (GARCIA-VALDECASAS *et al.*, 1993; NEUBERGER, 1999).

A falta de maior número de doadores não afeta o resultado do receptor beneficiado com a doação, mas tem influência direta no aumento das taxas de mortalidade nas listas de espera.

O número de pacientes listados para TOF nos Estados Unidos, em 1999, era de 12.675, ao passo que em 1994 era de 4.000, e o número de transplantados de 1994 a 1999 permaneceu em cerca de 4.000 (WIESNER, 1999).

MUTIMER (1999) faz algumas indagações importantes quanto ao futuro do processo dos transplantes hepáticos. Pode o TOF ser realizado com boas perspectivas de sobrevida dos pacientes e dos enxertos com um razoável consumo de recursos? O impacto da recorrência da doença no enxerto é um ponto crítico do TOF? Neste clima, as doenças virais seriam adequadas para transplantes? Até quanto isto pode afetar a candidatura desses receptores portadores de vírus?

Uma ênfase desproporcional nos resultados poderia estabelecer “prioridade” para os pacientes com potenciais melhores resultados e impedir que se transplantassem pacientes de alto risco, numa era de escassez de órgãos, mas os médicos usam, eficazmente, órgãos doados de maneira eqüitativa (NEUBERGER, 1999). Deve-se assegurar o máximo benefício para o maior número de pacientes. É inaceitável que se use o critério de restrição para pacientes de alto risco ou de alto custo (MUTIMER, 1999).

A expressão “sobrevida a curto prazo” é definida como a sobrevida aos três meses e um ano, e “sobrevida a longo prazo” pode ter duas acepções, a primeira que considera sobrevida aos três anos após o transplante, e a segunda que considera a sobrevida aos três anos apenas para os enxertos ou pacientes que sobreviveram ao primeiro ano, chamada **sobrevida condicional** de três anos (LIN *et al.*, 1998).

A **sobrevida condicional** de três anos teria sua individualidade, pois os fatores de risco a serem considerados nessas circunstâncias seriam independentes daqueles do primeiro ano (LIN *et al.*, 1998). Os pacientes críticos que sobrevivessem ao primeiro ano não teriam riscos aumentados a partir desse período, comportando-se como os outros, com **sobrevida condicional** de três anos semelhante para enxertos e pacientes acima de 90% (LIN *et al.*, 1998).

O *United Network for Organ Sharing* (UNOS) (1999) publicou os fatores com impacto significativo na evolução do enxerto e do paciente. Teriam impacto positivo a curto prazo (três meses e um ano) as cirroses colestáticas e o ano do transplante após 1990; e a longo prazo (mais de três anos) o doador com acidente vascular cerebral (AVC), receptora mulher, receptor com insuficiência hepática aguda grave (IHAG) e doença colestática ou metabólica. Os impactos negativos a curto prazo seriam: doador negro ou hispânico, incompatibilidade de grupo sanguíneo, receptor

que usou mais de um enxerto, receptor asiático, receptor de fígado reduzido ou *split*, receptor em UTI antes do TOF e creatinina sérica pré-TOF acima de 2 mg/dl. Os a longo prazo seriam doador feminino, receptor com transplante prévio, receptor com menos de um ano, receptor que recebe fígado dividido ou *split* e receptor com doença maligna. Os pacientes diabéticos não são mencionados como portadores de impacto positivo ou negativo para a evolução a curto ou a longo prazo dos enxertos e pacientes.

Existem atualmente pacientes que sobrevivem por mais de 10 anos e que merecem atenção por suas peculiaridades, condições clínicas, qualidade de vida, reabilitação pessoal, profissional, familiar, social e inserção no seu meio, podendo ser novamente úteis e produtivos (ADAMS *et al.*, 1995; LEVY *et al.*, 1995; GROSS *et al.*, 1999).

1.1.4 – Causas de Morte Pós-Transplante Hepático

Não são muito abundantes as informações na literatura sobre a mortalidade tardia após o TOF (ASFAR *et al.*, 1996).

ASFAR *et al.* (1996), revisaram uma coorte de transplantados que sobreviveram além do primeiro ano e, para determinar a incidência, a causa e o tempo da morte na primeira década pós-TOF, agruparam as causas de morte de maneira didática, baseados nas categorias sugeridas por SHAW (1989b), propondo a seguinte classificação:

Categoria 1 - mortes causadas pela recorrência da doença primária do fígado

Categoria 2 - mortes causadas por complicações técnico-cirúrgicas

Categoria 3 - mortes causadas pela IMS

Categoria 4 - mortes de causa não preditiva ou pouco frequentes

A maioria das mortes 33/35 (88,6%) ocorreu em dois períodos, de 1,5 a 2,5 anos e de 3,5 a 4,5 anos.

A ênfase relacionada aos fatores de prognóstico de mortalidade precoce foi deslocada para o estabelecimento de fatores relacionados com a mortalidade tardia, sendo da máxima importância procurar identificar, entender e correlacionar esses fatos para, conhecendo-os, tentar modificá-los, melhorar o prognóstico e aumentar a sobrevida (ASFAR *et al.*, 1996).

A experiência de alguns autores demonstra que os pacientes que ultrapassam o primeiro ano pós-transplante têm chance de sobreviver nos próximos cinco anos em 80% a 90% (BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b; ASFAR *et al.*, 1996).

- **Recorrência**

Causas de morte relacionadas com a recorrência da doença primária, como carcinoma hepatocelular e hepatite por vírus B, são comuns em muitos relatos (IWATSUKI *et al.*, 1987; IWATSUKI *et al.*, 1988; SHAW, 1989b; TODO *et al.*, 1991; BRANDÃO & MARRONI, 1993; BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b; ASFAR *et al.*, 1996).

A imunoprofilaxia com imunoglobulina hiperimune do VHB (HBIG) tem sido relatada como benéfica para alguns pacientes (BRANDÃO & MARRONI, 1993; SAMUEL *et al.*, 1993; JURIN, MARTIN, SHAKED, 1994; SAMUEL, 2001).

Os resultados a longo prazo de estudos randomizados em protocolos bem desenhados, comparando e/ou combinando imunoprofilaxia, agentes antivirais e interferon, poderiam responder às questões até quanto a prevenção da recorrência do vírus da hepatite B (VHB) no enxerto é possível (ASFAR *et al.*, 1996). Os problemas relacionados com a reinfecção pelo VHB+ pós-TOF poderiam ser resolvidos com um aporte financeiro considerável pela necessidade de uso de drogas antivirais e HBIG pós-TOF por tempo indeterminado (MUTIMER, 1999).

A doença crônica pelo vírus da hepatite C (VHC+) está se tornando a causa mais freqüente da indicação de transplante, determinando que a profilaxia desse grupo de pacientes deva muito em breve ser estabelecida (ASFAR *et al.*, 1996). Tratamento pré-transplante em VHC+ com interferon alfa não parece prevenir a recorrência da doença no enxerto (MARCELLIN *et al.*, 1994), que tem sido documentada em 50% a 60% dos casos (PETERSON *et al.*, 2000). Em estudo com cinco anos de

seguimento, a grande maioria dos receptores que foram transplantados por VHC+ têm hepatite crônica ou cirrose, embora isto não pareça afetar sua sobrevida (GANE *et al.*, 1996).

Os recentes desenvolvimentos de terapêuticas antivirais podem retardar ou prevenir a progressão da falência hepática em pacientes VHC+. É discutível a sua utilidade pós-TOF. Os pacientes com cirrose pós-TOF podem ter uma sobrevida longa e tratar das eventuais complicações sem necessariamente serem submetidos a reTOF (MUTIMER, 1999).

A história natural da hepatite C é tão indolente que a recorrência da doença pode contribuir para a mortalidade tardia depois de muitos anos (GRETCH *et al.*, 1995; TERRAULT & WRICHT, 1995).

A qualidade de vida e a capacidade física estão significativamente comprometidas nos pacientes submetidos ao TOF por VHC+ e com recorrência histológica pós-TOF, comparados a longo prazo, quatro anos, com os sem recorrência do VHC ou que têm outras doenças (PETERSON *et al.*, 2000).

O real impacto da reinfecção do VHC+ ainda é subestimado, pelo limitado seguimento, e tende a aumentar significativamente com o passar do tempo (MUTIMER, 1999)

O reTOF por recorrência do VHC+ tem sido pouco relatado e os resultados são ruins, refletindo a situação avançada da doença no momento do reTOF. Nas próximas décadas, as listas de espera estarão “inchadas” de pacientes com recorrência de VHC+ para reTOF. Qual é a idéia das equipes que transplantam esses pacientes em relação ao seu futuro como candidatos a um segundo ou terceiro reTOF? O reTOF pode não ser uma opção (MUTIMER, 1999).

A recorrência da CBP não é mais uma controvérsia e, quando ocorre, aparentemente não traz problemas maiores ao paciente, pelo menos na primeira década pós-TOF.

Há persistência dos marcadores sorológicos da CBP após o TOF, possibilidades do desenvolvimento das manifestações extra-hepáticas da síndrome, mas o diagnóstico de recorrência se baseia na interpretação dos achados histológicos. Aproximadamente 15% dos pacientes com CBP biopsiados mais de 12 meses após o TOF

têm achados histológicos sugestivos de recorrência de doença. A mortalidade relacionada à recorrência é pouco relatada (HUBSCHER, 1994; NEUBERGER & SORROCK, 1994).

A CEP pode apresentar recorrência histológica no fígado transplantado, em proporções muito menores que as achadas nos casos de CBP e com menores possibilidades de confirmação por marcadores sorológicos. Por outro lado, os cirurgiões adotam a técnica de reconstrução biliar com anastomoses biliodigestivas com alça jejunal, o que impede a realização de colangiografia endoscópica retrógrada. Nos pacientes com CEP devemos considerar no diagnóstico diferencial as eventuais lesões de via biliar, secundárias aos fenômenos isquêmicos decorrentes da má irrigação pela artéria hepática ou dependentes de rejeição (HUBSCHER 1994; NEUBERGER & SORROCK, 1994).

A hepatite crônica auto-imune pode recorrer com achados histológicos muito difíceis de serem diferenciados de recorrência de hepatite crônica pelo VHC. A presença de marcadores sorológicos de auto-imunidade e a resposta clínica relacionada às mudanças nas doses utilizadas de corticóides podem ser fatores importantes na conduta diagnóstica e terapêutica (HUBSCHER, 1994; NEUBERGER & SORROCK, 1994; MILKIEWICZ *et al.*, 2000).

O TOF é a indicação lógica para os pacientes cirróticos portadores de hepatocarcinomas. O sucesso do TOF depende intrinsecamente do rigor utilizado com os critérios de seleção e de indicação. A recorrência da neoplasia está inversamente relacionada com a rígida seleção e com a intensidade da IMS. Pacientes mal selecionados apresentam doença metastática com morte, em geral, antes dos 18 meses de evolução (RIMOLA, 1994).

- **Complicações técnico-cirúrgicas**

A análise das mortes causadas por complicações técnico-cirúrgicas fica prejudicada nesse estudo, pois ocorrem num período curto de tempo após a cirurgia, e os pacientes possuem, como característica essencial para integrarem o grupo, um enxerto funcionante no mínimo por um ano. As eventuais situações que possam ser enquadradas nessa classificação estão relacionadas com complicações que ocorreram após eventual reTOF.

- **Imunossupressão**

Os melhores resultados com sobrevivência longa têm demonstrado que muitos pacientes morrem de causas não relacionadas ao TOF, com enxerto funcionando (ABBASOGLU *et al.*, 1997).

A redução das dosagens de imunossupressores ao mínimo, sem que ocorra rejeição, pode melhorar a função do enxerto e a sobrevida do paciente e ter um grande impacto no manejo a longo prazo dos receptores (ASFAR *et al.*, 1996), evitando os efeitos colaterais (BELLI *et al.*, 1998).

Tem havido um declínio na perda de enxertos por rejeição irreversível em relação ao grande número de transplantes realizados e à sua longa sobrevida (LUDWIG *et al.*, 1990).

A expressiva melhora no prognóstico da rejeição pode estar relacionada às altas doses de CyA usadas e à adição de azatioprina na terapêutica imunossupressora (LUDWIG *et al.*, 1990).

Com a sobrevida prolongada dos pacientes transplantados de fígado, um padrão de perda tardia do enxerto está emergindo, o da rejeição crônica. Isto estabelece a necessidade de critérios mais específicos ou testes que permitam o diagnóstico precoce de rejeição crônica, antes que se torne irreversível, e a modificação da IMS no momento exato, com novos agentes, para abortá-la antes que seja muito tarde para salvar o órgão (DEMETRIS *et al.*, 1992). Vários trabalhos identificam a rejeição crônica como a mais comum causa de perda tardia do enxerto e de morte (IWATSUKI *et al.*, 1987; IWATSUKI *et al.*, 1988; SHAW, 1989b; BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b).

Diferentes protocolos de IMS usados precocemente após o transplante provaram ser efetivos em evitar rejeição crônica tardia. Esses agentes previnem e evitam a necessidade de reTOF. Os reTOF são complicados pela significativa incidência de infecções, pela falência de múltiplos órgãos e pela alta mortalidade que acarretam (POWELSON, 1993).

A reinstituição de altas doses de drogas imunossupressoras no reTOF pode predispor os pacientes a um aumentado risco de sepse (ASFAR *et al.*, 1996).

As infecções após o transplante hepático são freqüentemente a causa da morte (LUDWIG *et al.*, 1996).

Seguimento a longo prazo dos sobreviventes demonstrou que as complicações relacionadas com a IMS são as causas mais comuns de morte (RAMOS *et al.*, 1995).

No acompanhamento de pacientes transplantados estáveis, a longo prazo, é prudente diminuir a IMS aos mais baixos níveis que mantenham uma efetiva atividade, tentar descobrir drogas com menos efeitos colaterais e adversos e, em alguns casos, suspender o tratamento (ASFAR *et al.*, 1996).

BELLI (1998) analisa, em um estudo prospectivo, randomizado, 104 pacientes submetidos ao TOF, divididos em dois grupos semelhantes de 50 e 54 pacientes, onde após três meses, um dos grupos fica com monoterapia de CyA e o outro segue com CyA e esteróides. Encontra sobrevida em dois e cinco anos semelhante em ambos (82%, 83% e 82% e 77%, respectivamente), mas muito menos efeitos adversos e complicações, como HAS e DM, no grupo que usou monoterapia.

REYES (1993) relata oito casos de parada espontânea do tratamento imunossupressor de um a 14,3 anos após o TOF, e apenas um deles apresentou falência do enxerto. Relata, ainda, outros 10 pacientes que tiveram a IMS suspensa por complicações – de 1,1 a 3,6 anos – e apenas dois tiveram falhas do enxerto.

Num relato subsequente, foram estudados prospectivamente 59 pacientes transplantados dos quais se retirou a medicação imunossupressora. Em 25,4% houve rejeição, 25% ficaram livres de drogas de três a 19 meses e os restantes permaneceram em diferentes estágios de observação, sem ter relato de efeito deletério. Os autores recomendam que se tenha a extrema atenção na retirada completa da IMS, que ocorra somente após cinco anos de função hepática estável e com o máximo cuidado e monitorização constante (RAMOS *et al.*, 1995).

Embora a CyA tenha propiciado melhor sobrevida dos enxertos na última década, as conseqüências do dano renal no pós-transplante tardio não se modificaram (BRADLEY, 1989).

FISHER (1998) demonstra que a insuficiência renal (mínima ou moderada) ocorre em 78% dos TOFs aos cinco anos, e que a incidência de insuficiência renal

grave nos que sobrevivem por mais de um ano é de 4%, metade dos quais evolui para insuficiência renal terminal, na média de 4,3 anos. Há uma tendência acumulada de piora da função renal com o passar dos anos, com uma incidência anual de 0,8%. Os pacientes que desenvolvem sustentada disfunção renal precoce são os de idade mais avançada, que necessitam diálise no pós-operatório, têm infecção por citomegalovírus (CMV), sofrem retransplantes, necessitam maior IMS e são portadores de doença sistêmica mais grave. Os com boa função renal inicial e que desenvolvem insuficiência renal tardia, nas fases iniciais pós-TOF, têm níveis sanguíneos mais elevados e maior dose acumulada de CyA.

SLAPAK (1997) analisou a função renal de 116 pacientes com mais de cinco anos de TOF. A média da creatinina sérica foi de $1,31 \pm 0,61$, com mediana de 1,12 mg/dl. Em 38 pacientes (33%) que tinham nível de creatinina sérica acima de 1,32 mg/dl, só um teve insuficiência renal causada pela CyA e nefropatia diabética, necessitando diálise. Outro paciente, hipertenso, com 3,02 mg/dl de creatinina sérica, suspendeu o uso da CyA aos seis anos pela nefrotoxicidade e necessitou usar eritropoietina aos 10 anos. Trinta e quatro desses pacientes usavam medicação para hipertensão arterial sistêmica (HAS), 19 dos quais tinham insuficiência renal crônica (IRC), com média de creatinina sérica de 1,9 mg/dl. A HAS era controlada com nifedipina, por vezes combinada com atenolol.

Há relatos de casos em que a suspeita de rejeição irreversível, aparentemente, resolveu espontaneamente (HUBSCHER *et al.*, 1991; HUBSCHER, 1994).

O desaparecimento da rejeição irreversível, que se descreve como *vanishing bile duct syndrome* (VBDS), deve ser considerado quando se testam os imunossupressores, pois, nessas circunstâncias a perda do enxerto e a morte são conseqüências não muito distantes (LUDWIG *et al.*, 1990), e a ênfase, agora, deve ser centrada na diminuição das infecções, malignidade de novo, HAS e outras complicações relacionadas com o uso prolongado da IMS (LUDWIG *et al.*, 1990; WALL, 1994).

Dano isquêmico hepático tem sido uma causa muito comum de reTOF, principalmente nas fases mais precoces (LUDWIG *et al.*, 1990). Entretanto, BÄCKMAN *et al.* (1993) encontraram 11,9% de perda de enxerto por isquemia em pacientes com mais de um ano de evolução, com média de 23 meses pós-TOF.

Muitos autores atribuem efeitos adversos da infecção pelo CMV na rejeição (NEUBERGER, 1995), mas outros não acreditam nessa relação (PAYA *et al.*, 1993). Há uma querela similar em quanto à importância da compatibilidade do *Human Leucocyte Antigen* (HLA) (PAYA *et al.*, 1993). Em contraste, a associação entre isquemia do enxerto e perda dos ductos biliares está muito bem documentada (LUDWIG *et al.*, 1990; FISHER *et al.*, 1998).

- **Mortes de causa não preditiva ou pouco freqüentes**

O acompanhamento dos pacientes submetidos ao TOF pode ser associado com inúmeros eventos clínicos que ocorrem em consequência do transplante ou situações clínicas independentes do transplante e que se manifestam precoce ou tardiamente, podendo determinar aumento na morbidade, na mortalidade e alterações na evolução.

Vários trabalhos identificam a rejeição crônica como a mais comum causa de perda tardia do enxerto e morte do fígado (IWATSUKI *et al.*, 1987; IWATSUKI *et al.*, 1988; SHAW *et al.*, 1989a; BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b);, entretanto os melhores resultados com sobrevivência longa têm demonstrado que muitos pacientes morrem de causas não relacionadas ao TOF, com enxerto funcionando (ABBASOGLU *et al.*, 1997).

1.2 - Diabetes Melito na Doença Hepática e Transplantes

1.2.1 - Diabetes Melito

Diabetes melito (DM) é uma síndrome clínica heterogênea caracterizada por anormalidades endócrino-metabólicas que tem como elementos fundamentais uma deficiência absoluta ou relativa da função secretora de insulina pelo pâncreas e/ou uma ação deficiente da insulina nos tecidos-alvo, com alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, que podem levar a complicações micro e

macrovasculares (GENUTH, 1982; CAHILL, 1984; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993; RESNICK, 2000).

Com base em critérios de HARRIS & CAHILL (1978) e da WORLD HEALTH ORGANIZATION (1985), definem-se como classes clínicas de DM o tipo I, o tipo II e o associado a outras doenças.

O DM tipo I ou insulínodépendente (DMID) ocorre geralmente em pacientes jovens que dependem do uso terapêutico de insulina para impedir marcada tendência à cetoacidose, pela deficiência de produção/secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans, com intensa participação de fatores genéticos e ambientais.

O DM tipo II ou não insulínodépendente (DMNID) ocorre em geral em adultos obesos e tem início insidioso, requerendo algumas vezes o uso de insulina. Sua ocorrência familiar é mais forte que nos diabéticos do tipo I.

Já o DM secundário a outras doenças ou situações está associado a doenças pancreáticas, a doenças endócrinas, ao uso de drogas (tiazídicos, glicocorticóides, imunossupressores, anticoncepcionais orais) e a síndromes genéticas.

1.2.2 – *Diabetes Melito e Fígado*

O fígado executa um papel central na manutenção da euglicemia. A glicemia depende da ingestão de carboidratos, da gliconeogênese e da glicogenólise. Em condições normais, o fígado é o principal órgão responsável pela gliconeogênese e, na eventualidade de não haver necessidade de aumento da glicemia, o fígado e os músculos captam glicose e a armazenam como glicogênio ou gordura (JOHNSON, 1991; KRUSZINSKA & McINTYRE, 1991).

A insulina reduz a glicemia por suprimir a gliconeogênese e a glicogenólise e aumentar a utilização da glicose via captação e armazenamento pelos tecidos periféricos sensíveis à insulina, como músculos e tecido adiposo. Esses efeitos são neutralizados pelo glucagon, que estimula a glicogenólise e a gliconeogênese, e pelo hormônio do crescimento, adrenalina e cortisol, que também são contra-reguladores (JOHNSON, 1991).

Para alguns autores, os níveis de glicemia em pacientes cirróticos encontram-se dentro dos limites normais de referência (hiperglicemia de jejum ocorre em não mais de 10% dos casos), em contraste com os achados de hiperinsulinemia e hiper glucagonemia em jejum de praticamente todos eles, o que seria relacionado com a diminuição do catabolismo da insulina pelo fígado doente e provável hipersecreção de insulina, implicando um estado de resistência à insulina. A intolerância oral à glicose é comum nesses pacientes, por mecanismos não muito bem esclarecidos (DEL VECCHIO-BLANCO *et al.*, 1990; JOHNSON, 1991; KRUSZINSKA & McINTYRE, 1991; KRUSZINSKA *et al.*, 1992a). Os pacientes cirróticos, quando submetidos a um TTG, por via oral ou intravenosa, têm hiperglicemia em 80% dos casos e, nessas circunstâncias, os níveis de hiperinsulinemia são extremamente altos, por possível diminuição da extração hepática e anastomoses portossistêmicas (DEL VECCHIO-BLANCO *et al.*, 1990; KRUSZINSKA *et al.*, 1992b).

Para outros autores, a prevalência de DM está aumentada em cirróticos (CONN & ATTERBURY, 1987). O comportamento clínico do DM nesses pacientes é semelhante ao dos não insulino dependentes, podendo ser controlado, inicialmente, com dieta, posteriormente com antidiabéticos orais e eventualmente necessitando de insulina (JOHNSON, 1991; KRUSZINSKA & McINTYRE, 1991).

O DM II frequentemente complica a cirrose por mecanismos não muito bem conhecidos. Há uma profunda resistência à insulina, aumento da produção endógena de glicose e deficiência na produção de insulina ao TTG (MERLI *et al.*, 1999; PERSEGHIN *et al.*, 2000; KONRAD *et al.*, 2001).

A prevalência de DM entre pacientes portadores de hepatopatias é muito diversa, parecendo estar mais relacionada com a causa. Nos cirróticos VHC+ é de 29%; nos VHB+, de 6% e nas doenças colestáticas, de 4% (BIGAM *et al.*, 2000)

Num grupo de 204 pacientes cirróticos terminais 13,7% eram diabéticos, sendo que nos VHC+ a prevalência foi de 25%, nos por álcool, de 19% e nos com colestases, de 1,3% (ZEIN *et al.*, 2000). Em portadores do VHC+ com hepatite crônica, 13% tinham DM tipo II (PETIT *et al.*, 2001) e naqueles com mais de 40 anos, o risco relativo de desenvolvimento de DM II foi de 3,77 (MEHTA *et al.*, 2001).

1.2.3 – Diabetes Melito e Transplantes

Diabetes melito pós-transplante é uma complicação conhecida em transplantes de órgãos e atribuída, inicialmente, ao uso de corticóides, pois os outros imunossuppressores empregados no início da era dos transplantes, como a azatioprina, a actinomicina C e os soros antilinfocitários, não causavam intolerância à glicose (ALAVI *et al.*, 1971; RUIZ *et al.*, 1973; DAVID *et al.*, 1980; ARNER *et al.*, 1983; HRICIK *et al.*, 1991).

A prevalência de DM-pós nos diferentes tipos de transplantes é muito diversa, variando conforme o tipo e a época em que foi realizado o procedimento, sendo de aproximadamente 100% nos primeiros relatos, nas formas moderada e transitória (RUIZ *et al.*, 1973; ARNER *et al.*, 1983), e de 6% a 10% mais recentemente, com a diminuição das doses de corticóides utilizadas (DAVID *et al.*, 1980; HRICIK *et al.*, 1991; SUMRANI *et al.*, 1991a; SUMRANI *et al.*, 1991b; TABASCO-MINGUILLAN *et al.*, 1993).

Após o advento da CyA como droga imunossupressora, na década de 80, houve um aparente incremento na incidência de DM-pós em algumas séries relatadas (ROTH *et al.*, 1989; YAMAMOTO *et al.*, 1991), mas não em todas (YAGISAWA *et al.*, 1987; HRICIK *et al.*, 1991; SUMRANI *et al.*, 1991a; SUMRANI *et al.*, 1991b; EKSTRAND *et al.*, 1992).

Em muitos trabalhos que analisam o acompanhamento a longo prazo do TOF, o DM-pós não é mencionado como uma complicação maior e muitas vezes nem é assinalado (WOOD *et al.*, 1985; JENKINS, 1987). Considerando, porém, que o DM-pós é uma complicação freqüente que pode determinar intercorrências sérias (WAHLSTROM *et al.*, 1991), essa situação poderia ser avaliada como uma eventual manifestação de mau prognóstico para o paciente ou para o enxerto.

1.3 - Drogas Imunossupressoras no Transplante Hepático (MARRONI, 1996)

Em 1979 teve início o uso de CyA em transplantes hepáticos por Calne (CALNE, 1987), após observar seu efeito nos transplantados renais, determinando

um renascimento nos transplantes hepáticos, em associação aos bons resultados de Starzl, que a utilizou juntamente com a prednisona e verificou uma acentuada melhora na sobrevivência dos transplantados (STARZL *et al.*, 1982). Esse esquema terapêutico foi disseminado para a prática clínica. Embora mais recentemente outras drogas tenham sido introduzidas, como o tacrolimus e a rapamicina, nossa observação será limitada aos glicocorticóides, à CyA e à azatioprina, drogas utilizadas nos pacientes do presente estudo (Anexo 1).

1.3.1 – Glicocorticóides

Glicocorticóide é qualquer hormônio esteróide natural do córtex adrenal capaz de estimular a deposição de glicogênio hepático e a gliconeogênese. O cortisol (hidrocortisona) é o mais potente e natural desses hormônios. Substâncias semi-sintéticas, como prednisona ou prednisolona, são derivadas da hidrocortisona e referidas também como glicocorticóides. A prednisona e a cortisona necessitam de uma conversão hepática à prednisolona e hidrocortisona, respectivamente, antes de adquirirem atividade glicocorticóide, imunossupressiva e antiinflamatória (MEULEMAN & KATZ, 1985).

A ação dos glicocorticóides que diminui a captação da glicose nos tecidos periféricos não é bem conhecida (RIZZA *et al.*, 1982; HAYNES, 1990). Sabe-se, porém, que agem mobilizando aminoácidos de vários tecidos, originando uma ação catabólica que se reflete na atrofia do tecido linfático, diminuição da massa muscular, osteoporose, afinamento da pele e balanço nitrogenado negativo (HAYNES, 1990; DAVIES, 1994).

Em relação ao fígado, os aminoácidos servem de substrato para enzimas envolvidas na produção de glicose e glicogênio, induzindo a síntese de numerosas enzimas relacionadas na gliconeogênese e no metabolismo dos aminoácidos que catalisam reações de síntese de glicose (HAYNES, 1990)

O tratamento prolongado com glicocorticóides eleva a concentração de glucagon no plasma, o qual estimula a gliconeogênese, contribuindo para o aumento da síntese da glicose. O depósito de glicogênio no fígado após o tratamento com gli-

corticóides pode ser consequência da ativação da síntese hepática do glicogênio na presença de insulina (HAYNES, 1990).

Os corticóides representam um marco histórico na terapêutica imunossupressora desde os primeiros passos dos transplantes renais. São drogas antiinflamatórias por excelência e possuem um efeito na imunidade mediada pelas células. Ao lado de potentes efeitos no sistema imunológico, podem causar inúmeras alterações, como efeitos colaterais ou reações adversas, entre elas retardo do crescimento, osteoporose, obesidade, úlcera péptica, HAS, desordens psiquiátricas e DM (STRATTA *et al.*, 1988; WILLIAMS, 1990; DAVIES, 1994).

A introdução da CyA no esquema imunossupressor determinou que as doses de corticóides necessárias fossem muito menores e, conseqüentemente, diminuídas as possibilidades de ocorrência de efeitos adversos. Por outro lado, quando ocorrem fenômenos agudos de rejeição, ainda são utilizadas altas doses de corticóides – 1 g de metilprednisolona por dia, em três dias consecutivos, em bolo – as quais determinam freqüentemente elevação dos níveis glicêmicos (VISA, 1991).

A maioria dos programas de TOF administra altas doses de prednisolona no dia do transplante, seguida de diminuição progressiva nos dias subseqüentes, atingindo 20 mg/dia no final da primeira semana pós-transplante, mantendo essa mesma dose de prednisona por via oral durante vários meses, com um lento decréscimo para 15, 10 e 5 mg/dia a partir do sexto ou nono mês, se não ocorrerem complicações ou rejeição, e cessando o seu uso a partir do primeiro ano. Muitos pacientes utilizam os corticóides além do segundo ano pós-TOF (VISA, 1989).

1.3.2 – Ciclosporina

A CyA é um undecapeptídeo cíclico, lipofílico, com peso molecular de 1.202 dáltons, utilizado em base oleosa por via oral ou intravenosa, com biodisponibilidade de 10% a 30%, necessitando da presença da bile no intestino delgado para sua absorção, com pico de concentração após administração oral de 1 a 8 horas, com meia-vida de cerca de 12 horas, com alta concentração no fígado, rins, glândulas endócrinas e tecido adiposo. A sua metabolização ocorre no fígado e sua excreção, pre-

dominantemente em forma de metabólitos, no sistema biliar, o que possibilita recirculação êntero-hepática. No sangue, encontra-se ligada às hemácias e leucócitos (40% a 60%) e a lipoproteínas, e menos de 5% circula como droga livre no plasma. Inúmeras drogas interferem no metabolismo da CyA, principalmente as que determinam indução do sistema enzimático hepático do citocromo P-450, como rifampicina, fenitoína e fenobarbital, aumentando o seu metabolismo e diminuindo os seus níveis sangüíneos, e a cimetidina, que altera o metabolismo do citocromo P-450 mas não os níveis séricos da CyA. Inversamente, o cetoconazol, a eritromicina, a metoclopramida, o verapamil e a lovastatina estão associados com elevações séricas da CyA. Há relatos de interações aditivas entre CyA e prednisolona (BURCKART *et al.*, 1985; VENKATARAMANAN *et al.*, 1985; De GROEN, 1989; DREWE *et al.*, 1992; MARSH *et al.*, 1992). Atualmente, a ciclosporina neoral, nova apresentação do medicamento com propriedades específicas, demonstra ser mais eficaz, com modificação de algumas características farmacológicas de biodisponibilidade. O medicamento não foi utilizado nestes pacientes, razão pela qual não aprofundamos o tema.

O uso da CyA em transplantes hepáticos iniciou em 1979 com Calne, utilizando altas dosagens (10 a 17,5 mg/kg/dia) no pós-operatório e depois reduzindo para 10 mg/kg/dia como dose de manutenção. Nessas dosagens a quantidade de efeitos tóxicos era muito grande, o que determinou a revisão das mesmas e a adição de outros agentes imunossuppressores associados, fundamentalmente corticóides e azatioprina (BURCKART *et al.*, 1985; VENKATARAMANAN *et al.*, 1985; De GROEN, 1989). Atualmente, a adequação das doses para menos da metade das utilizadas inicialmente diminuiu sensivelmente os efeitos tóxicos e melhorou a performance dos enxertos.

O efeito imunológico predominante da CyA é a inibição da proliferação dos linfócitos T. A CyA não tem ação na função dos linfócitos T citotóxicos maduros ou na diferenciação ou função dos linfócitos B; igualmente não causa mielossupressão (BURCKART *et al.*, 1985; VENKATARAMANAN *et al.*, 1985; De GROEN, 1989; MARSH *et al.*, 1992). Na célula, seu efeito é mediado pela ligação à proteína ubíqua intracelular ciclofilina, e só atua quando forma um complexo com a calcineurina, possibilitando ação imunossupressiva (DAVIES, 1994).

A monitorização das concentrações da CyA no sangue é uma medida importante de avaliação da atividade terapêutica da droga para assegurar a ação imunossupressora, pois as alterações farmacocinéticas, as flutuações de biodisponibilidade e a interferência de inúmeras drogas que ocorrem em cada paciente, e num mesmo paciente em momentos diferentes, tornam pouco confiável a correlação entre as doses administradas e a resposta clínica, sem um padrão de determinações sanguíneas individualizado (BURCKART *et al.*, 1985; VENKATARAMANAN *et al.*, 1985; De GROEN, 1989).

As determinações sanguíneas da CyA podem ser feitas pelo radioensaio monoclonal, que é de fácil realização e determina as concentrações da CyA nativa, sendo superponível à cromatografia líquida (BURCKART *et al.*, 1985; VENKATARAMANAN *et al.*, 1985; De GROEN, 1989), com concentrações sanguíneas consideradas adequadas de 300 a 500 µg/ml nos primeiros seis meses e, após essa fase, de 100 a 200 µg/ml.

A monitorização sanguínea rotineira a longo prazo tem valor na avaliação da medida de adesão ao tratamento e como eventual prevenção dos efeitos tóxicos que altas concentrações, devidas a interações medicamentosas ou modificações na biodisponibilidade, possam determinar, e impedir que dosagens muito baixas possibilitem aumento das taxas de rejeição. Muitos casos de rejeição crônica do enxerto hepático estão associados com a falta de adesão dos pacientes ao regime de IMS prescrito (BURCKART, 1985; VENKATARAMANAN, 1985; De GROEN, 1989).

O uso da CyA está associado com o aparecimento de numerosos efeitos colaterais: efeito nefrotóxico, HAS, hipertrofia gengival, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, alterações do metabolismo da glicose, aparecimento de doenças linfoproliferativas (DLP) e de infeções virais, bacterianas ou fúngicas (BURCKART *et al.*, 1985; VENKATARAMANAN *et al.*, 1985; CHAN *et al.*, 1987; De GROEN, 1989; VAN THIEL *et al.*, 1990; DREWE *et al.*, 1992; MARSH *et al.*, 1992; DAVIES, 1994).

1.3.3 – Azatioprina

A azatioprina é um derivado imidazólico da 6-mercaptopurina e funciona como um análogo estrutural ou antimetabólito. Foi usada como monoterapia em transplantados em 1961. Subseqüentemente sua ação sinérgica foi observada com os glicocorticóides e outros agentes (DAVIES, 1994).

A azatioprina, um análogo da purina, torna-se ativa apenas após ser metabolizada como 6-mercaptopurina e depois como ácido tiinosínico ribonucleotídico. Este último composto suprime a síntese da adenina e da guanina, o que, por sua vez, causa a inibição da síntese do DNA (NASHEL, 1985; MARSH *et al.*, 1992; DAVIES, 1994), interferindo desta maneira na divisão celular e inibindo a proliferação e diferenciação das células T em resposta à estimulação antigênica (DAVIES, 1994). Após uma dose oral, a atividade sérica atinge um pico em 1 ou 2 horas e declina lentamente em 24 horas, possibilitando o uso de uma dose única diária (HANDSCHUMACHER, 1990; DAVIES, 1994).

Os efeitos adversos da azatioprina nas doses imunossupressoras usuais, 2 mg/kg/dia, estão relacionados com alterações hematológicas, usualmente leucopenia e macrocitose (NASHEL, 1985; HANDSCHUMACHER, 1990; MARSH *et al.*, 1992; DAVIES, 1994). Raramente anemia, trombocitopenia e mesmo pancitopenia ocorrem. Essas alterações são dosedependentes e reversíveis, mas guardam uma variação individual (DAVIES, 1994). Os efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, são comuns, e as infecções são pouco freqüentes. Aparentemente os pacientes têm risco aumentado de desenvolver neoplasias ou DLP (NASHEL, 1985; HANDSCHUMACHER, 1990). São descritos casos de hepatotoxicidade relacionada com níveis alterados de IgA e de pancreatite aguda (NASHEL, 1985; HANDSCHUMACHER, 1990).

1.4 - Diabetes Melito Induzido por Drogas Imunossupressoras

Como não há relatos de alterações no metabolismo da glicose com o uso de azatioprina, serão considerados apenas os corticóides e a CyA.

1.4.1 - Diabetes Melito Induzido por Esteróides

A expressão "esteróide induzindo diabetes" foi introduzida por INGLE (1941) para descrever o desenvolvimento da hiperglicemia em ratos que recebiam corticóides. Já em 1964, STARZL relatou "diabetes induzido por esteróides" em uma população de transplantados renais, no que foi seguido por inúmeros outros grupos (ALAVI *et al.*, 1971; RUIZ *et al.*, 1973; DAVID *et al.*, 1980; GUNNARSSON *et al.*, 1980; STARZL *et al.*, 1982; ARNER, 1983).

Diabetes melito induzido por esteróides (DMIE) é uma forma de diabetes melito secundário, que ocorre em 5% a 7% dos pacientes tratados com corticóides por longo tempo, 20% deles com histórico familiar de DM (HFDM) (ARNER *et al.*, 1983), mas com diversas características que o distinguem da forma tradicional. Apresenta-se com manifestação clínica moderada, tende a desaparecer com a redução da dose ou retirada dos esteróides e raramente produz cetoacidose. Mesmo ocorrendo por muito tempo, pode desaparecer, configurando uma situação transitória (ALAVI *et al.*, 1971). HOLLANDER (1960) sugeriu que os esteróides somente desmascaram o DM latente. Do mesmo modo, DAVID *et al.* (1980) não relacionaram o aparecimento de DM pós-transplante aos esteróides e sim a fatores raciais e genéticos.

Quanto à patogênese, o DMIE é o resultado da alta produção de glicose pela gliconeogênese e da sua baixa utilização nos tecidos periféricos, provavelmente por antagonismo da insulina em nível celular (ALAVI *et al.*, 1971), e por aumento das concentrações plasmáticas de glucagon (WISE *et al.*, 1973).

1.4.2 - Diabetes Melito e Ciclosporina

Evidências clínicas e experimentais indicam que a CyA, por si só, pode ser intrinsecamente diabetogênica e afetar a função exócrina pancreática (TABASCO-MINGUILLAN *et al.*, 1993).

Em 1984, HELMCHEN *et al.* relacionaram a CyA como produtora de desgranulação severa e degeneração hidrópica nas ilhotas das células beta pancreáticas em ratos. Essas alterações eram acompanhadas por hiperglicemia e hiperinsulinemia,

enquanto o conteúdo de insulina pancreática diminuía em torno de 75%. HAHN *et al.* (1986) demonstraram em ratos que as células beta do pâncreas são sensíveis aos efeitos tóxicos da CyA *in vivo*, e GARVIN *et al.* (1988), que as doses terapêuticas de CyA de maneira aguda alteram a regulação da glicose, efeito que é reversível em 24 horas.

Em humanos um possível efeito tóxico da CyA no pâncreas tem sido sugerido, com alterações degenerativas ou efeito inibidor nas células beta das ilhotas (ANDERSON *et al.*, 1984; HELMCHEN *et al.*, 1984; HAHN *et al.*, 1986), causando alteração da síntese ou da secreção de insulina (WAHLSTROM *et al.*, 1992). Também foi sugerida a indução de resistência periférica à insulina (WAHLSTROM *et al.*, 1992; TABASCO-MINGUILLAN *et al.*, 1993). Em muitos pacientes, a retirada da CyA se acompanha de uma menor necessidade de insulina ou mesmo da interrupção do seu uso (YAGISAWA *et al.*, 1987). Assim, clinicamente tem sido sugerido que essa é uma alteração reversível e dosedependente (WAHLSTROM *et al.*, 1992).

A necessidade do uso de glicocorticóides tanto com CyA quanto com tacrolimus está associada com o desenvolvimento de DM em cerca de 15% a 18% dos pacientes com fígado transplantado (SORRELL, 1994). Dois estudos, um europeu e outro americano, com o tacrolimus, mostraram um aumento da incidência de DM tanto nos pacientes que usaram tacrolimus como nos que utilizaram CyA (EUROPEAN FK 506 MULTICENTER LIVER STUDY GROUP, 1994; U.S. MULTICENTER FK 506 LIVER STUDY GROUP, 1994). Teoricamente, menores doses de esteróides a longo prazo poderiam conferir uma vantagem ao tacrolimus (FUNG *et al.*, 1991).

1.5 - Diabetes Melito: Evolução e Mortalidade

Os pacientes com DM têm uma expectativa de vida reduzida (DECODE STUDY GROUP ON BEHALF OF THE EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP, 1999). Os tratamentos atuais diminuíram a mortalidade por hiper ou hipoglicemia, e o excesso de mortalidade é atribuído aos efeitos metabólicos do DM e às complicações micro e macrovasculares que ocorrem ao longo do tempo de duração da doença (HAYDON & NEUBERGER, 2001).

A história médica de DM é um fator de risco para doença coronariana, morte por doença coronariana e morte por doença cardiovascular (GILLUM, MUS-SOLINO, MADANS, 2000).

A prevalência de DM nas populações é muito variável e pode estar relacionada com diversos fatores, como idade, gênero, peso, raça e HFDM.

No Brasil ocorre em 7,6% da população entre 30 e 69 anos (GROSS & NEHME, 1999); nos Estados Unidos, nos anos 1976 a 1980, em pacientes com 40 a 74 anos, foi de 8,9%; nessa mesma faixa etária, de 1988 a 1994, de 12,3% (EL-KEBBI *et al.*, 2001); em Aragon, Espanha, é de 7,1% para homens e de 5,6% para mulheres de 30 a 64 anos (TAMAYO-MARCO *et al.*, 1997); entre dinamarqueses de 60 anos é de 12,3%, e de 6,8% entre as mulheres nessa faixa etária (DRIVSHOLM *et al.*, 2001); na população caucasiana das Ilhas Canárias é de 18,7% (PABLOS-VELASCO *et al.*, 2001) e entre obesos é de 20,1% (MANNUCCI, 1999).

Há diferenças nos percentuais se considerarmos o critério WHO 1985 ou o da *American Diabetes Association 1997 (ADA)* (RESNICK *et al.*, 2000).

Os estudos que comparam a mortalidade em diabéticos e na população em geral estão sujeitos às limitações do menor relato de DM como relacionado às mortes e por ser ele considerado como subjacente à morte e não como causa associada (MARCO *et al.*, 1999).

O risco relativo de morte em pacientes com DM é muito maior que na população em geral em todas as idades e maior nas mulheres que nos homens, piorando em ambos os sexos com o aumento da idade (LAING *et al.*, 1999a), com o uso do fumo e com a presença de doença vascular periférica.

As taxas de mortalidade dos pacientes com DM tipo II são três vezes maiores que as da população em geral e variam muito quanto às causas, de acordo com a população, o gênero ou a raça considerados (BRUN *et al.*, 2000). A morte por doenças cardiovasculares é maior em americanos brancos, e nos índios americanos a maior causa é insuficiência renal (BRUN *et al.*, 2000). Em Verona, Itália, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 44% das mortes de causas naturais em pacientes com DM II, havendo relação direta com cardiopatia isquêmica nos homens e não nas mulheres (MARCO *et al.*, 1999). Nos Estados Unidos e na Escócia, na comparação

entre pacientes com DM II e não diabéticos, há o mesmo perfil de risco de morte aumentado em 50% para doenças cardiovasculares e cardiopatia isquêmica, mas nas mulheres há maior risco de doenças cerebrovasculares (GU, COWIE, HARRIS, 1998).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte (52%) em pacientes com DM II, tendo como fatores de risco nefropatia diabética e HAS. A nefropatia diabética é a principal causa de IRC e de necessidade de hemodiálise, sendo que 40% dos pacientes morrem no primeiro ano de tratamento, por doença cardiovascular (GROSS & NEHME, 1999; BRUNO & GROSS, 2000).

Pacientes com DM II em acompanhamento por cinco anos, em tratamento com medicação e medidas dietéticas, tiveram mortalidade de 8,3%, em 70% dos casos por doenças cardiovasculares, havendo progressão, nesse período, da HAS, da cardiopatia isquêmica e das complicações micro e macrovasculares (MERTES, 2001).

A doença cardíaca ocorre em 43% dos pacientes com DM II, e a progressão em 10 anos mostra que 30,8% morrem nesse período. A morte está associada com idade, duração do DM e grau de albuminúria no início da observação. A revascularização do miocárdio melhora o prognóstico dos pacientes (TORFFIVIT & AGARDH, 2000).

As complicações metabólicas são as causas de morte, isoladas, mais frequentes nos diabéticos abaixo de 30 anos, e as causas cardiovasculares, as mais importantes acima de 30 anos (LAING, 1999b).

A duração do DM nem sempre pode ser estimada com precisão; há um período de latência, entre o início do DM II e suas manifestações clínicas, de sete a 10 anos, mas o risco de morte nesse período é similar ao dos pacientes sabidamente diabéticos, o que determina a necessidade de diagnóstico precoce e de medidas profiláticas e terapêuticas em estágios iniciais para diminuir a morbidade e a mortalidade (MARCO *et al.*, 1999). As taxas de morte aumentam com o passar do tempo de doença e com o mau controle da glicemia (GROENEVELD *et al.*, 1999; BRUN *et al.*, 2000; FLORKOWSKI *et al.*, 2001).

Os pacientes com DM I, que necessitam maior quantidade de insulina, têm na nefropatia o maior fator de risco de mortalidade e de complicações terminais. A mortalidade nesse grupo, em 16 anos, foi de 7%, e 4,6% estavam em hemodiálise. O risco relativo da nefropatia para a morte foi de 3,8 (MÜHLHAUSER *et al.*, 2000).

O TOF normaliza a produção endógena de glicose, a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina, pela melhora da *clearance* da glicose hepática e pela utilização periférica da glicose, esta última resultado da correção da hiperinsulinemia crônica (MERLI *et al.*, 1999; PERSEGHIN *et al.*, 2000). A resistência à insulina é o evento primário de maior relevância na cirrose, mas há um defeito adicional na secreção das células beta, crucial no desenvolvimento do DM (PERSEGHIN *et al.*, 2000; KONRAD *et al.*, 2001).

A maior frequência de DM pós-TOF em cirróticos do que em receptores por hepatite fulminante poderia estar relacionada com as alterações hemodinâmicas crônicas que os primeiros apresentam (KONRAD *et al.*, 2001).

A frequência de DM após um ano de TOF foi de 37% em VHC+, de 10% em VHB+ e de 5% em colestases (BIGAM *et al.*, 2000). Em outros trabalhos variou de 7,2% (STEINMÜLLER *et al.*, 2001) a 22%, nestes, a maioria com VHC+ (MARRONI *et al.*, 1999a).

BLANCO (2000) consideram que o risco para o desenvolvimento de DM-pós é ter DM-pré e que os diabéticos não apresentam maior risco pós-operatório que os outros pacientes, tendo inclusive uma sobrevida atuarial muito melhor que a dos sem DM no pré-TOF.

STEINMÜLLER *et al.* (2001) relatam que 55% dos portadores de DM II pré-TOF não mais o apresentaram após o TOF e tiveram uma sobrevida significativamente melhor do que a dos demais, com 100% de sobrevida em cinco anos contra 74,7% dos que não eram e ficaram diabéticos com o TOF.

Conforme exposto, as questões que envolvem o TOF e o DM apresentam resultados que podem ser conflitantes e necessitam ser melhor esclarecidas e avaliadas (quadro 1). É propósito do presente estudo avaliar a evolução a longo prazo de pacientes submetidos ao TOF que sobreviveram por mais de um ano com o mesmo enxerto, relacionar a presença de DM com o tempo de sobrevida e identificar e correlacionar fatores de risco para a sua evolução.

Quadro 1 - Comparação de estudos publicados avaliando a ocorrência de DM pré-TOF/pós-TOF e sobrevida nos grupos

Autor	n	DM-pré	DM-pós	Sem DM	Rev. DM	Uso Ins. 1 ano	Sobrevida					Observações		
							1	2	3	4	5			
WAHLSTROM <i>et al.</i> , 1991	169													
		9 (5,35%)			-	8/9		84				+ Infecções		
			19 (11,8%)				19/19		82				+ Infecções	
				141				82						
TRAIL <i>et al.</i> , 1993 Caso/controle	90													
		45 (11,9%)			-	+	78				72	+ Infecções		
			Excluído											
				45				71				68		
TRAIL <i>et al.</i> , 1996	497													
			26, (5,2%)					NS					Igual	
					outros			NS					Igual	
NAVASA <i>et al.</i> , 1996	102													
		14 (14%)			-	100%	100%	93%						
			24 (27%)				60%	92%	83%				7% DM 3 anos	
				64 (64%)				97%						
HASSE, LEVY, HOLLANDRE, 1998	1.0248													
		9,3%						95		83		66		
			9,9%						90		78		72	DM ♂ > ♀
					77,6%				92		83		76	
					3,3%			74		65		61	Diabetes hepatógeno	

Autor	n	DM-pré	DM-pós	Sem DM	Rev. DM	Uso Ins. 1 ano	Sobrevida					Observações
							1	2	3	4	5	
HASSE, LEVY, HOLLANDRE, 1998	1.0248											
		9,3%					95		83		66	
			9,9%				90		78		72	DM ♂ > ♀
				77,6%			92		83		76	
					3,3%		74		65		61	Diabetes hepatógeno
KNOBLER <i>et al.</i> , 1998	52											VHC -> 62% DM
		9,6%				100%						
			23%			72%	81,9%					
				77%			97,2%					
SHIELDS <i>et al.</i> , 1999 Caso/controle	1.005											
		78 (7,8%)					68				58	DM I ; cir. álcool
				78 (7,8%)			78				72	
JAIN <i>et al.</i> , 1999	1.000											
			24%									18% em 5 anos
ZEIN <i>et al.</i> , 2000	204	13,7%										25% mortes
	73 (VHC+)	17 (25%)										5,9% mortes
				56								19,6% mortes
	78 Cir. colest.	1 (1,3%)										100% mortes
				77								28,6% mortes
	53 Cir. alei	10 (19%)										20% mortes
				43								30% mortes

Autor	n	DM-pré	DM-pós	Sem DM	Rev. DM	Uso Ins. 1 ano	Sobrevida					Observações
							1	2	3	4	5	
BIGAN <i>et al.</i> , 2000	278											
	110 VHC+	32 (29%)					90				73	NS DM-pré x sem DM
			37%			90%						
	13 VHB+	3 (6%)					64				46	NS DM-pré x sem DM
			15%			80%						
	115 Cir. Colest.	5 (4%)					89				79	NS DM-pré x sem DM
		5%				80%						
BAID <i>et al.</i> , 2001	176											
	47 HCV +	NS	68%									HCV+ DM-pós+ → morte → 56% HCV+ DM-pós- → morte → 14%
	111 HCV-	NS	28%									
STEINMÜLLER <i>et al.</i> , 2001	618	66 (10,6%)										
					37 (55,5%)						100%	Diabetes hepatógeno
	552		39 (7,2%)								73,7%	
				513							92,1%	
BLANCO <i>et al.</i> , 2001	115	16			3 anos 43%	60%	100		100		100	Diabetes hepatógeno
		45			3 anos 91%	-	91		85		85	Diabetes hepatógeno
				54			77		74		71	Aos 3 anos - 4% - DM

O TOF traz uma melhora importante na qualidade de vida dos pacientes ao final do primeiro ano, com a identificação da própria imagem, a percepção do seu estado de saúde e a habilidade de voltar a exercer funções semelhantes às que exerciam anteriormente ao TOF. Essas modificações são sustentadas até além do quinto ano, com decréscimo paulatino de queixas (LEVY *et al.*, 1995).

Tais achados são similares aos de RIETHER *et al.* (1992) que observaram uma significativa melhora cognitiva e nos testes psicométricos pós-transplante, e que ocorreram tão precocemente como no terceiro mês pós-TOF.

A universalização, a banalização e o livre acesso ao TOF estão mudando o enfoque deste processo, que começa a se fixar nos custos e no impacto social que pode determinar (LEVY *et al.*, 1995).

A qualidade de vida, a recuperação funcional a longo prazo e o ajustamento psicossocial do paciente e de seus familiares passaram a ser avaliados de maneira crítica (RIMOLA, 1991; RODÉS, 1991; LEVY *et al.*, 1995).

TOF é um tratamento salva-vidas para pacientes selecionados com uma variedade de doenças hepáticas terminais, mas tem um peso muito grande no orçamento para cuidados de saúde. O retorno dos pacientes a suas atividades anteriores é o objetivo dos grupos transplantadores (RODÉS, 1991; ADAMS, *et al.*, 1995).

2 - JUSTIFICATIVA

2 - JUSTIFICATIVA

O presente estudo representa a conclusão de um trabalho que vem sendo desenvolvido há 12 anos, com início nas atividades experimentais na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul quando houve a formação do grupo de Transplante Hepático do Hospital São Francisco – Santa Casa de Misericórdia – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

Em 1991, após o início da atividade do grupo, com a realização do primeiro TOF, estagiamos no *Hospital Clinic y Provincial da Universidade de Barcelona*, Barcelona-Espanha, no Serviço de Transplante Hepático, por 13 meses, onde tivemos a oportunidade de participar do atendimento ambulatorial e hospitalizado de todos os pacientes desta série.

As primeiras observações e coleta de dados foram a base para a nossa dissertação de mestrado em 1996, intitulada *Transplante Ortotópico de Fígado, Diabete Melito e Drogas Imunossupressoras* e da publicação *Diabetes Mellitus After Liver Transplantation: Prevalence and Predictive Factors* (Journal of Hepatology 1996; 25:64-71).

Nos anos subseqüentes voltamos inúmeras vezes ao Serviço de Transplante Hepático do *Hospital Clinic y Provincial*, acompanhando as atividades.

Em maio-junho de 1999 fizemos uma revisão dos prontuários dos pacientes desta série coletando os dados aqui apresentados.

Neste intervalo de 1991 a 2001 desenvolvemos uma intensa atividade relacionada ao Transplante Hepático, no Grupo de Transplante Hepático do Hospital São Francisco – Santa Casa/FFFCMPA –, participando do atendimento no pré, trans e pós-operatório de cerca de 240 pacientes transplantados.

A nossa intenção é apresentar uma parcela de nossa experiência e vivência com o atendimento destes pacientes.

Da observação desta experiência formulamos a hipótese de que **os pacientes portadores de DM têm uma evolução a longo prazo, após o TOF, menos favorável do que a dos demais pacientes.**

3 - OBJETIVOS

3 - OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo principal avaliar a evolução do DM em pacientes submetidos a TOF cujo enxerto sobrevive há mais de um ano.

Os objetivos específicos são:

- descrever o tempo, os percentuais e a curva de sobrevida condicional pós-transplante;
- comparar o tempo, a densidade de ocorrência de óbito e a curva de sobrevida condicional entre os grupos com e sem DM;
- avaliar a associação entre a ocorrência de DM, o tempo de sobrevida condicional pós-transplante e os seguintes fatores:
 - características clínico-demográficas aos 12 meses;
 - características laboratoriais aos 12 meses;
 - causas da hepatopatia determinante do TOF;
 - condições do enxerto aos 12 meses.

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - Delineamento

Este é um estudo de coorte histórico que tem como fator principal em avaliação (variável independente) a presença de DM. O desfecho (variável dependente) é o tempo de sobrevivência, e o evento de interesse, conseqüentemente, a ocorrência de óbito.

4.2 - Pacientes

No período de junho de 1988 a abril de 1991 foram realizados 136 TOFs em 121 pacientes no Serviço de Hepatologia do *Hospital Clinic I Provincial de Barcelona*, Espanha. Desse total, foram revisados os prontuários de 98 pacientes consecutivos, nos quais o enxerto sobreviveu por mais de um ano. Os pacientes foram acompanhados de 13 a 132 meses, até 30 de abril de 1999.

Na série atual, todos os pacientes eram de origem espanhola. As indicações originais para a realização do TOF estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das causas das hepatopatias originais que determinaram a indicação do TOF

Causas	Nº de Pacientes
Cirrose colestática	24
Cirrose criptogênica	23
Cirrose alcoólica	17
Hepatite fulminante	13
Cirrose com marcador viral B	10
Cirrose com marcador viral C	9
Hemocromatose	1
Doença de Caroli	1

Nestes 98 pacientes foram diagnosticados 11 casos de carcinoma primário de fígado entre os com diagnósticos de cirroses por vírus B, C, criptogênica e alcoólica. Os critérios para a realização de TOF nestes pacientes cirróticos e que também tinham a neoplasia hepática foram: nódulo único com menos de 5 cm de diâmetro; vários nódulos no mesmo segmento, o maior deles com diâmetro de até 3 cm; ausência de crescimento intravascular e de metástases extra-hepáticas.

Todos os pacientes avaliados para TOF foram testados para os marcadores sorológicos da hepatite B (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM, anti-HBcIgG) com *kits* comerciais (ELISA). Os pacientes avaliados em fins de 1990 e início de 1991 fizeram determinações pré-TOF para os marcadores sorológicos da hepatite C com *kits* comerciais (ELISA).

A avaliação *a posteriori*, com o desenvolvimento e a disseminação do uso de testes sorológicos para marcadores do vírus da hepatite C, pela verificação da reatividade viral nos soros estocados dos pacientes transplantados, ou com a detecção de marcadores virais em exames de imunoistoquímica nos fígados explantados, modificou os diagnósticos originais pelos quais foram feitas as indicações dos transplantes e alterou a sua distribuição causal, tornando-a como se segue na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição das causas das hepatopatias originais que determinaram a indicação do TOF, modificadas *a posteriori*

Causas	Nº de Pacientes
Cirrose colestática	24
Cirrose criptogênica	4
Cirrose alcoólica	10
Cirrose alcoólica com marcador viral C	7
Hepatite fulminante	13
Cirrose com marcador viral B	10
Cirrose com marcador viral C	28
Hemocromatose	1
Doença de Caroli	1

Em relação à nova distribuição verificamos o seguinte:

1 - Os diagnósticos das cirroses colestáticas, CBP e CEP não sofreram alterações, pois os critérios originais (história clínica de prurido, icterícia, marcadores imunológicos – antimitocôndria positivo –, punção biópsia hepática seriada com observação da evolução histológica de colangite destrutiva não supurativa para cirrose, colangiografia com alterações do padrão da via biliar intra-hepática, punção biópsia hepática com padrão de fibrose periductal – *onion-skin* –, atrofia ou desaparecimento de pequenos ductos biliares) não foram modificados e as indicações para o TOF permaneceram inalteradas. Em relação aos marcadores sorológicos dos vírus B e C, podemos avaliar a evolução *a posteriori* na tabela 3.

Tabela 3 - Marcadores sorológicos dos vírus B e C em pacientes com cirroses colestáticas (n = 24) no pré-TOF e no pós-TOF

Variável	Marcadores Sorológicos (n = 24)					
	Pré-TOF			Pós-TOF		
	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido
VHB	-	24	-	-	24	-
VHC	2	16	-	11	13	-
VHB e VHC	-	-	-	-	-	-
Desconhecido	-	-	6	-	-	-

VHB não reagente = HBsAg-

2 - Os pacientes com diagnóstico original de cirrose criptogênica, em número de 23, eram negativos para marcadores sorológicos da hepatite B, não faziam uso abusivo de bebidas alcoólicas, não tinham marcadores imunológicos evidenciando auto-imunidade ou CBP e não apresentavam qualquer outro indício de fator causal reconhecido. Na tabela 4 constatamos a avaliação *a posteriori* dos marcadores sorológicos dos vírus C nos soros estocados destes pacientes e sua nova distribuição, onde o número de casos se torna quatro.

Tabela 4 - Marcadores sorológicos dos vírus B e C em pacientes com cirrose criptogênica (n = 23) no pré-TOF e no pós-TOF

Variável	Marcadores Sorológicos (n = 23)					
	Pré-TOF			Pós-TOF		
	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido
VHB	-	23	-	-	23	-
VHC	14	4*	-	21	2	-
VHB e VHC	-	-	-	-	-	-
Desconhecido	-	-	5	-	-	-

* Pacientes com cirrose criptogênica
VHB não reagente = HBsAg-

3 - Os pacientes com cirrose alcoólica (n = 17) apresentavam história de ingestão de bebidas alcoólicas acima de 80 g/dia de álcool, por mais de 10 anos, não evidenciavam marcadores virais B e não tinham outra eventual identificação causal a ser considerada. Ao exame, os soros estocados mostraram reatividade aos marcadores virais C em quatro casos e foram negativos em 10; o teste deixou de ser feito em três pacientes. Na tabela 5 está a distribuição deste grupo.

Tabela 5 - Marcadores sorológicos dos vírus B e C em pacientes com cirrose alcoólica (n = 17) no pré-TOF e no pós-TOF

Variável	Marcadores Sorológicos (n = 17)					
	Pré-TOF			Pós-TOF		
	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido
VHB	-	17	-	-	17	-
VHC	4	10	-	11	5	-
VHB e VHC	-	-	-	1	-	-
Desconhecido	-	-	3	-	-	-

VHB não reagente = HBsAg-

4 - Os 13 pacientes com IHAG (hepatite fulminante) situavam-se, em relação aos marcadores virais B, D e C no pré-TOF e pós-TOF, conforme a distribuição na tabela 6.

Tabela 6 - Marcadores sorológicos dos vírus B, D e C em pacientes com insuficiência hepática aguda grave – hepatite fulminante – no pré-TOF e no pós-TOF

Variável	Marcadores Sorológicos (n = 13)					
	Pré-TOF			Pós-TOF		
	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido	Reagente	Não-Reagente	Desconhecido
VHB	4	4	–	–	3	–
VHC	1	–	–	4	–	–
VHB e VHC	–	–	–	2	–	–
VHB, VHD e VHC	2	–	–	3	–	–
Desconhecido	–	–	2	–	1	–

VHB não reagente = HBsAg–

5 - Os pacientes com cirroses e marcadores sorológicos para o vírus B (n = 10) eram em quatro casos reativos também aos marcadores virais C. No pós-TOF dos seis casos reagentes aos marcadores B, quatro assim continuaram, um caso se tornou negativo e outro evidenciou reatividade aos marcadores B e C. Dois dos quatro pacientes reagentes aos marcadores B e C assim permaneceram e os outros dois tornaram-se negativos.

6 - Os pacientes cirróticos com marcadores sorológicos reagentes ao vírus da hepatite C (n = 9) no pré-TOF assim permaneceram no pós-TOF. Neste grupo se adicionaram 19 pacientes, classificados originalmente como tendo cirrose criptogênica e que, na avaliação *a posteriori*, eram reagentes aos marcadores virais C, totalizando 28 pacientes.

7 - O paciente com hemocromatose não apresentava reatividade aos marcadores sorológicos do vírus C no pré-TOF, tornando-se reagente no pós-TOF.

8 - O paciente com doença de Caroli não tinha determinações de marcadores sorológicos do vírus C no pré-TOF, evidenciando-se positivo a esses marcadores no pós-TOF.

Todos os pacientes que evidenciaram positividade aos marcadores sorológicos do vírus C no pré-TOF continuaram positivos no pós-TOF.

Do grupo de 98 pacientes, em 27 não se detectou a presença de marcadores sorológicos dos vírus B e C no pós-TOF, enquanto em 71 houve positividade aos marcadores sorológicos dos vírus B e/ou C.

Foram selecionadas para análise as variáveis apresentadas na tabela 7.

Tabela 7 - Lista de variáveis em estudo nos pacientes submetidos ao TOF por ocasião da indicação do transplante, aos 12 meses e na evolução tardia

Variáveis
Idade (anos)
Gênero
Tempo de seguimento (meses)
Hepatopatia pré-TOF
Marcadores virais B e C pré-TOF
História familiar de DM
Glicemias pré-TOF
Nível sérico de creatinina pré-TOF
Hipertensão arterial sistêmica pós-TOF
Diabetes melito pré e pós-TOF
Episódios de rejeição nos 12 meses
Marcadores sorológicos virais B e C pós-TOF
Insuficiência renal crônica pós-TOF
Condição do enxerto aos 12 meses
Avaliação laboratorial aos 12 meses
Retransplante
Concentração sanguínea de ciclosporina aos 12 meses
Dose média diária de corticóides aos 12 meses
Dose acumulada de corticóides aos 12 meses

- **Idade** por ocasião do transplante
- **Gênero**
- **Tempo de seguimento:** número de dias entre a data do TOF e o último dia do mês de abril de 1999, transformado em meses.
- **Hepatopatia pré-TOF:** as causas da hepatopatia original que determinaram a necessidade do TOF foram estabelecidas da seguinte maneira:

Cirroses colestáticas

a) CBP - História clínica sugestiva; descompensação com prurido, icterícia e comprometimento do estado geral; positividade de marcadores imunológicos (antimitocôndria); biópsias hepáticas seqüenciais com evolução de colangite destrutiva não supurativa para cirrose.

b) CEP - História clínica sugestiva; colestase com comprometimento da via biliar intra-hepática evidenciada à colangiografia; biópsia hepática com alterações dos ductos biliares, aspecto de *onion-skin*; ausência de marcadores imunológicos positivos.

Cirrose Criptogênica

Paciente com “descompensação” de cirrose e com negatividade aos marcadores virais B e C; negativa do uso de bebidas alcoólicas que fosse considerado como fator causal; ausência de outras evidências causais de hepatopatia crônica.

Cirrose por álcool

Pacientes com ingestão abusiva e pesada de bebidas alcoólicas por mais de 10 anos (mais de 80 g/dia de álcool). Alguns apresentaram reatividade aos marcadores virais C, entretanto a evidência do alcoolismo era primordial.

Insuficiência hepática aguda grave (hepatite fulminante)

Pacientes com descompensação aguda de hepatopatia, sem evidência de doença hepática prévia, e desenvolvimento de encefalopatia hepática. Neste grupo houve 6 pacientes com marcadores sorológicos positivos para o vírus B, sendo que em dois havia concomitância de marcadores virais positivos para os vírus D (delta – HDVAg ou anti VHD) e vírus C; um paciente com doença de Wilson aguda; um pa-

ciente com marcador viral C reagente; cinco pacientes com ausência de reatividade aos vírus B, D e C.

Cirrose com marcadores sorológicos virais B

Pacientes com descompensação da cirrose e com reatividade aos marcadores sorológicos virais B, sem outra causa evidente de hepatopatia.

Cirrose com marcadores sorológicos virais C

Pacientes com descompensação da cirrose e que apresentavam reatividade aos marcadores sorológicos virais C, sem outra causa evidente de hepatopatia.

Hemocromatose

Paciente com cirrose, aumento dos depósitos de ferro nos hepatócitos, diabetes melito e aumento dos marcadores séricos relacionados com o metabolismo do ferro.

Doença de Caroli

Paciente com dilatações da via biliar intra-hepática, com surtos repetidos de colangite e com litíase intra-hepática.

- **Marcadores sorológicos virais B e C no pré-TOF:** evidência ou não da reatividade a estes marcadores virais; todos os pacientes tinham determinação de marcadores sorológicos virais para o VHB (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM, anti-HBcIgG) com *kits* comerciais (ELISA) e a determinação do DNA HBV usando uma técnica de PCR "caseira" que foi considerada positiva quando detectou níveis acima de 0,01 pg/ml. A determinação de marcadores sorológicos virais para o VHC (anti-VHC) iniciou-se como rotina em 1990, razão pela qual nem todos os pacientes realizaram este teste no pré-TOF.

- **História familiar de diabetes melito:** essa informação foi obtida após entrevista com o paciente e/ou seus familiares. Considerou-se como história positiva a presença de DM em avós, pais, irmãos, filhos e tios. No grupo de diabéticos havia um paciente com DM do tipo I e 13 do tipo II.

- **Glicemias pré-TOF:** determinadas pelo método combinado da hexoquinase e glicose-6-fosfato realizado através de aparelhos automatizados (*TECHNICON*

DAX SYSTEM). Os valores esperados variam entre 60 e 91 mg/dl (3,3 a 5,1 $\mu\text{mol/l}$). O valor registrado refere-se à última glicemia coletada antes do TOF.

- **Nível sérico de creatinina pré-TOF:** realizado através de aparelhos automatizados (*TECHNICON DAX SYSTEM*). O valor normal situa-se abaixo de 1 mg/dl e o valor registrado refere-se à última dosagem coletada antes do TOF.

- **Hipertensão arterial sistêmica:** foram considerados hipertensos os pacientes que demonstraram níveis de pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg no pós-TOF, em medidas sucessivas, de maneira persistente e que receberam tratamento medicamentoso anti-hipertensivo.

- **Diabetes melito:** verificação da presença ou não da síndrome no pré e pós-TOF. Foram considerados diabéticos os pacientes que apresentaram glicemias de jejum acima de 140 mg/dl. O DM tipo I ou insulino dependente (DMID) ocorre geralmente em pacientes jovens que dependem do uso terapêutico de insulina para impedir marcada tendência à cetoacidose, com intensa participação de fatores genéticos e ambientais.

O DM tipo II ou não insulino dependente (DMNID) ocorre em geral em adultos obesos e tem início insidioso, requerendo algumas vezes o uso de insulina. Sua ocorrência familiar é mais freqüente que nos diabéticos tipo I.

Já o DM secundário a outras doenças ou situações está associado a doenças pancreáticas, a doenças endócrinas, ao uso de drogas (tiazídicos, corticóides, anti-concepcionais orais, imunossupressores) e a síndromes genéticas.

- **Episódios de rejeição:** diagnosticados no transcurso da evolução dos pacientes nos 12 primeiros meses, mediante análise de provas bioquímicas e enzimáticas alteradas e através de punção biópsia hepática. O diagnóstico de rejeição celular aguda foi caracterizado anatomopatologicamente pela evidência de infiltrado inflamatório no espaço porta e/ou periportal, de linfócitos, polimorfonucleares e/ou eosinófilos, em grau variável; de linfócitos aderentes no endotélio vascular dos ramos da veia porta (endotelite); de fenômenos de vacuolização citoplasmática e/ou modificações displásicas das células epiteliais e infiltrado inflamatório de linfócitos e/ou polimorfonucleares nos ductos biliares (ductulite), em graus variados; de infiltrado inflamatório no lóbulo hepático com necrose celular variada; de erosão do espaço

porta com infiltrado inflamatório e/ou necrose em saca-bocados. Considerou-se o número de episódios de rejeição celular aguda no primeiro ano de evolução pós-TOF como fator de risco.

- **Marcadores sorológicos virais B e C pós-TOF:** evidência da reatividade aos vírus B e C. Foram realizadas determinações dos marcadores sorológicos do vírus B (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM, anti-HBcIgG) com *kits* comerciais (ELISA) e a determinação do DNA HBV usando uma técnica de PCR "caseira" no pós-operatório mediato e na evolução seqüencial. A pesquisa do anti-VHC com *kits* comerciais (ELISA) foi realizada em todos os pacientes e complementada com a determinação da PCR RNA VHC a partir de 1995.

- **Insuficiência renal crônica pós-TOF:** presença ou não de disfunção renal, avaliada pela determinação da creatinina sérica, no transcurso da evolução pós-TOF, com elevação persistente acima de 1,0 mg/dl. Foi valorizada a última determinação sérica da creatinina no final do período de observação de cada um dos pacientes. Os valores séricos abaixo de 1,0 mg/dl, de 1,1 a 1,5 mg/dl ou acima de 1,5 mg/dl caracterizaram a função renal normal e as disfunções moderada ou grave, respectivamente.

- **Condição do enxerto e avaliação laboratorial aos 12 meses:** em torno do período de 12 meses pós-TOF (11 a 13 meses), os pacientes foram submetidos a uma avaliação do enxerto, onde foram valorizadas as provas bioquímicas e enzimáticas, e a punção biópsia hepática foi realizada em 85 dos 98 pacientes. Não foram realizadas biópsias protocolares. Os pacientes com provas bioquímicas e/ou enzimáticas alteradas foram submetidos à punção biópsia hepática (n = 64) e, dos 34 com provas normais ou discretamente alteradas, em apenas 21 foi efetuado o procedimento. Foi considerado anormal o enxerto que apresentava provas bioquímicas (elevação da BT) e/ou enzimáticas alteradas, AST, ALT, FA, γ GT (mais de 1,5 vez o valor normal) e/ou punção biópsia hepática com alterações histológicas diagnósticas.

- **Retransplante:** necessidade de substituição do enxerto. O reTOF ocorreu em 18 pacientes, sete no primeiro ano, três no segundo, dois no terceiro, um no quarto, três no quinto e dois após cinco anos.

- **Concentração sanguínea de ciclosporina:** a determinação dos níveis sanguíneos da CyA é o controle utilizado para a avaliação da atividade terapêutica da imunossupressão. O controle sanguíneo foi feito inicialmente todos os dias, durante a estada na Unidade Hepática de Tratamento Intensivo (UHTI); após a alta para a Unidade de Cuidados Cirúrgicos (UCC), diariamente na primeira semana e, posteriormente, duas a três vezes por semana; após a alta hospitalar, quinzenalmente no primeiro mês e mensalmente na seqüência até seis a oito meses, quando se tornava bi ou trimestral. Considerou-se para análise a determinação em torno dos 12 meses. As concentrações sanguíneas até os seis meses foram de 300 a 500 µg/ml e, após esta fase, de 100 a 200 µg/ml.

- **Doses de glicocorticóides:** utilizadas, em regra, doses decrescentes, desde o momento cirúrgico por um período médio de $31,3 \pm 13,4$ meses (mediana de 29 meses com P25: 24 e P75: 36). Foram consideradas para análise a dose média diária aos 12 meses e a dose acumulada até os 12 meses.

4.3 - Avaliação Laboratorial

Todos os pacientes realizaram exames laboratoriais no pré, trans e pós-operatório, que constavam de testes de avaliação da função hepática (BT, FA, ALT, AST, γ GT, albumina), renal, hematológica, de coagulação sanguínea e provas metabólicas. No pós-operatório os pacientes foram também submetidos a dosagens repetidas de CyA, e a técnica utilizada foi a da dosagem sanguínea por radioimunoensaio monoclonal.

Foram consideradas para a análise, neste estudo, as determinações de glicose e creatinina no pré-TOF, as determinações bioquímicas, enzimáticas e contagens laboratoriais aos 12 meses além da dosagem sanguínea da creatinina no período final da evolução, para a caracterização da insuficiência renal. Os valores normais para estas verificações laboratoriais foram: BT < 1,2 mg/dl; AST < 40 UI/l; ALT < 40 UI/l; FA < 120 UI/l; γ GT < 25 UI/l; albumina > 4,0 g/dl; concentração de protrombina > 75%; contagem de plaquetas > 125.000/mm³; creatinina < 1 mg/dl e glicemia < 91 mg/dl.

4.4 - Rotina do Transplante Ortotópico de Fígado

A retirada do fígado do doador, a preservação do órgão, a hepatectomia do paciente receptor e a implantação do enxerto foram realizadas segundo técnicas convencionais pré-estabelecidas (STARZL *et al.*, 1979; CALNE, 1987; VISA, 1989; VISA, 1991). Durante a intervenção cirúrgica foi usada antibioticoterapia profilática (cefotaxima e ampicilina) e mantida no período pós-operatório imediato. A insulina foi utilizada durante o transcurso do procedimento cirúrgico, segundo monitorização da glicemia.

Após o procedimento cirúrgico, os transplantados eram admitidos na UHTI, sendo monitorizados com glicemias diárias e recebendo insulina de acordo com as necessidades. Aí permaneciam por tempo variável, conforme sua evolução, sendo transferidos, posteriormente, para a UCC. Na UHTI e na primeira semana na UCC os pacientes realizavam testes laboratoriais diários e duas a três vezes por semana subsequentemente. Naqueles com hiperglicemia detectada previamente (pré-operatório, UHTI), os controles eram mais freqüentes, incluindo determinações da glicemia capilar através de tiras reagentes (HAEMOGLUKOTEST®) três a quatro vezes por dia. Nessa unidade, o uso de insulina foi determinado pela verificação de níveis de glicemia acima de 160 mg/dl.

Após a alta hospitalar, os pacientes que apresentavam hiperglicemia tinham recomendação de utilizar dieta para diabetes com quantidades calóricas determinadas a partir do seu peso ideal, exercer atividade física e fazer uso de insulina conforme as necessidades. Não foram prescritos hipoglicemiantes orais numa fase pós-operatória de pelo menos um ano, quando foram reavaliadas as condições do fígado transplantado.

Os controles ambulatoriais foram realizados, após a alta hospitalar, num período de duas a quatro semanas inicialmente e, após, mensalmente, até seis meses, quando então os controles eram espaçados para dois ou três meses de intervalo. A partir do segundo ano de evolução, nos pacientes estáveis clinicamente, as consultas eram feitas três a quatro vezes por ano.

Na eventualidade de complicações, os pacientes eram hospitalizados por períodos variáveis na UCC ou na UHTI.

4.5 - Critério para Diagnóstico de Diabetes Melito Pós-Transplante

O critério para diagnosticar diabetes melito pós-transplante foi a apresentação de níveis de glicose, em jejum, superiores a 140 mg/dl em duas ocasiões consecutivas, excluindo as duas primeiras semanas do pós-operatório, período sob nutrição parenteral total, ou períodos imediatos (sete dias) à rejeição aguda quando se utilizam altas doses de glicocorticóides. Não foi adotado o critério mais moderno de diagnóstico de DM (glicemias de jejum ≥ 126 mg/dl) preconizado pela *American Diabetes Association* (ADA) (RESNICK *et al.*, 2000) em razão das características retrospectivas do estudo e por ter sido este novo critério introduzido a partir de 1997.

4.6 - Acompanhamento Ambulatorial a Longo Prazo

Não houve perda de seguimento de nenhum paciente. A grande maioria continuou em consultas ambulatoriais no *Hospital Clinic y Provincial de Barcelona*, com agendamento prévio, em períodos variáveis conforme o tempo de evolução pós-TOF, e realizando os exames laboratoriais alguns dias antes das consultas. Os pacientes eram avaliados clinicamente, os seus sinais vitais eram verificados e os exames laboratoriais ou de imagens eram analisados. Após receberem a orientação a ser seguida quanto à medicação imunossupressora ou outras utilizadas, marcavam nova consulta para alguns meses ou recebiam encaminhamento aos especialistas ou à hospitalização para tratamentos específicos ou investigações mais aprofundadas. Alguns foram acompanhados pelos seus médicos de origem, nas províncias mais distantes, por exemplo nas Ilhas Canárias, sob supervisão da equipe de transplantes do *Hospital Clinic*, que recebia relatórios periódicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos.

4.7 - Acompanhamento Laboratorial Necessário para a Avaliação das Variáveis em Estudo e Níveis de Valorização dos Resultados

Os resultados dos exames laboratoriais foram classificados em primeiro lugar pela sua presença ou ausência e, depois, em blocos conforme os valores limites pré-determinados, nas fases pré e pós-TOF (tabela 8).

Tabela 8 - Exames laboratoriais, dados da imunossupressão e seus níveis de valorização

Exames/Dosagens	Valores de Referência
Pré-TOF	
Creatinina (mg/dl)	≤ 1,0 ou > 1,1
Marcadores virais B e C	reagentes ou não-reagentes
Pós-TOF	
marcadores virais B e C	reagentes ou não-reagentes
Aos 12 meses	
BT (mg/dl)	≤ 1,2 ou > 1,21 ≤ 2,0 ou > 2,1
AST (UI/l)	≤ 40 ou > 41 ≤ 100 ou > 101
ALT (UI/l)	≤ 40 ou > 41 ≤ 100 ou > 101
FA (UI/l)	≤ 200 ou > 201 ≤ 400 ou > 401
γGT(UI/l)	≤ 60 ou > 61 ≤ 400 ou > 401
Albumina (g/dl)	≤ 4,0 ou > 4,1
Protrombina (%)	≤ 75% ou > 76%;
Plaquetas (mm ³ /ml)	≤ 100.000 ou > 101.000
Creatinina (mg/dl)	≤ 1,5 ou > 1,6
Glicose (mg/dl)	≤ 91 ou > 92 ≤ 140 ou > 141
Dosagem da ciclosporina sanguínea (µg/dl)	< 200 ou > 201
Dose média de corticóides (mg/dia)	≤ 10 ou > 11 ≤ 15 ou > 16
Dose acumulada de corticóides (mg)	≤ 9000 ou > 9001 ≤ 12000 ou > 12001
Na fase final da evolução:última dosagem sérica do acompanhamento	
Creatinina (mg/dl)	≤ 1,0 ou > 1,1 ≤ 1,5 ou > 1,6

4.8 - Análise Estatística

Inicialmente os dados quantitativos foram descritos através da média e desvio padrão e, em situações de assimetria, pela mediana e amplitude interquartil (P25- P75). Nos dados qualitativos usamos frequência absoluta e percentuais. Em seguida as variáveis foram classificadas em categorias de "relevância clínica" segundo a literatura e verificação de tabelas de frequências prévias do banco de dados (ALTMAN, 1991).

A análise bivariada foi realizada tomando como desfecho o óbito, e os grupos foram comparados nas variáveis quantitativas através do teste *t* de Student e U de Mann-Whitney nas situações de assimetria. Quando estavam envolvidos mais do que dois grupos de comparação, utilizamos a análise de variância (ANOVA). Variáveis qualitativas foram comparadas com o desfecho "óbito" através de tabelas de contingência, obtendo-se a avaliação da significância pelo teste do qui-quadrado com cálculo de risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança. Além disso, na descrição e comparação da ocorrência do óbito, usamos a densidade de incidência. Esta medida é considerada como sendo a taxa instantânea de desenvolvimento do desfecho por unidade de tempo. Assim, para calcular a densidade de incidência, no numerador temos o número de óbitos e no denominador é utilizada a soma do tempo em que cada indivíduo foi observado. Esta quantidade é chamada pacientes-tempo em risco. O risco relativo foi utilizado como principal estimativa de força de associação das diversas variáveis categorizadas com a ocorrência de óbito. Também foram elaboradas análises por curvas de sobrevida segundo o método proposto por Kaplan-Meier com comparação de grupos através do teste de *log-rank*. Para a elaboração de curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier é necessário considerar o tempo de seguimento livre de desfecho para todos os indivíduos do estudo. Os pacientes que apresentaram o desfecho (óbito) contribuíram diretamente para o cálculo das proporções de sobrevida. No entanto, os pacientes que não apresentaram o desfecho contribuíram com tempo de sobrevida durante seu seguimento no estudo. Estas saídas do estudo sem a ocorrência do desfecho são classicamente denominadas, no jargão estatístico, de observações censuradas (ALTMAN, 1991).

A sobrevida a curto prazo é definida como a sobrevida em três meses e um ano.

A terminologia sobrevida a longo prazo pode ser definida de duas maneiras:

a) sobrevida aos três anos (ou mais) pós-TOF;

b) sobrevida aos três anos (ou mais) pós-TOF apenas para os enxertos ou pacientes que sobrevivem além do primeiro ano, referidos como **sobrevida condicional** de três anos (ou mais) (LIN *et al.*, 1998).

Esta última definição – **sobrevida condicional** – nos fornece elementos para uma avaliação de fatores de risco independentes daqueles relacionados à sobrevida de um ano, como os cirúrgicos, de preservação, infecções agudas ou eventos agudos de rejeição, e representa uma análise diferente das habitualmente relatadas pelos grupos transplantadores, mas pode retratar uma realidade mais verdadeira no seguimento a longo prazo dos transplantados.

Para a avaliação dos efeitos das múltiplas variáveis consideradas no estudo, utilizamos a técnica multivariada de regressão de azares proporcionais de Cox, que possibilita a estimativa de riscos relativos ajustados para a ocorrência de óbito. Neste modelo foram também obtidos intervalos de confiança de 90% para as estimativas de risco relativo (KLEINBAUM, 1996). Nas demais análises, consideramos como nível de significância $\alpha = 0,05$. Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS (versão 10; SPSS, Chicago, IL).

4.9 - Considerações Éticas

As informações de cada caso foram preenchidas em documento especialmente elaborado e aprovado pelo Conselho de Ética do *Hospital Clinic I Provincial de Barcelona*, onde constavam os dados de identificação dos pacientes, sua situação clínica e funcional no pré-transplante, a presença ou não de DM no pré-transplante, a evolução pós-operatória, dados da alta hospitalar e acompanhamentos de ambulatório ou hospitalização, até o período final de evolução pós-TOF (Anexo 2).

5 - RESULTADOS

5 - RESULTADOS

5.1 - Caracterização da Amostra de Pacientes Submetidos ao Transplante Ortotópico de Fígado

As características gerais dos pacientes por ocasião da indicação do transplante estão apresentadas na tabela 9, encontrando-se os dados brutos no Anexo 3.

A presente amostra, constituída de 98 casos de TOF, é formada por 53 pacientes do gênero masculino e 45 do gênero feminino. A média de idade e o desvio padrão de cada um desses grupos é de $43,5 \pm 10,1$ e $48,9 \pm 9,7$ anos, respectivamente.

A doença hepática inicial que determinou a necessidade do TOF está discriminada em cada um dos grupos abaixo:

1 - **Insuficiência hepática aguda grave** - (hepatite fulminante) – foi o diagnóstico em 13 casos. Eram pacientes que apresentavam descompensação aguda de hepatopatia, sem evidência de doença hepática prévia, com desenvolvimento de encefalopatia hepática. Neste grupo encontravam-se seis pacientes com marcadores positivos para o vírus B, sendo que em dois havia concomitância de vírus delta e vírus C; um paciente com doença de Wilson aguda; um paciente com marcador viral C reagente; e cinco pacientes com ausência de reatividade viral.

2 - **Cirroses** - em oitenta e cinco situações a causa do transplante foi uma hepatopatia crônica, genericamente cirrose. O grupo foi dividido, conforme a característica marcante de cada fator causal, em:

Cirrose colestática – (n = 24) – englobando a cirrose biliar primária (CBP n = 20) e a colangite esclerosante primária (CEP n = 4). Habitualmente se classificam em conjunto e têm evolução semelhante.

Cirrose criptogênica – (n = 4) – esta denominação configura pacientes sem história de alcoolismo e sem marcadores virais positivos antes do TOF ou outros fatores causais conhecidos.

Cirrose alcoólica – (n = 17) – estes pacientes tinham uma história muito longa e marcada de alcoolismo. Em sete deles houve reatividade aos marcadores do vírus da hepatite C.

Cirrose com marcadores virais da hepatite B (HBsAg) – (n = 10) – são os portadores crônicos do vírus B. Alguns deles, durante sua evolução, evidenciaram laboratorialmente a presença do vírus C.

Cirrose com marcadores virais da hepatite C (anti-VHC) – (n = 28) – são os portadores crônicos do vírus da hepatite C, sem outros marcadores virais e sem história marcada de alcoolismo.

Os dois restantes, caracterizados como portadores de outras causas, correspondem a um paciente com hemocromatose e a um com doença de Caroli.

No período pré-operatório, 14 pacientes apresentavam o diagnóstico de diabetes melito (DM-pré), sendo 13 portadores de diabetes tipo II e um do tipo I. Todos utilizavam insulina diariamente e somente um tinha controle da glicemia com terapêutica dietética. Os que já eram portadores de DM continuaram a tê-lo após o transplante. No período pós-operatório, foram diagnosticados 29 novos casos (29,6%) de diabetes melito (DM-pós).

Nos 29 pacientes que desenvolveram DM-pós estavam representadas as doenças hepáticas presentes na amostra: IHAG – três casos; cirrose alcoólica – seis casos; cirrose colestática – cinco casos; cirrose por vírus B – três casos; cirrose por vírus C – 12 casos.

A média da glicemia em jejum no período pré-TOF foi de $109,7 \pm 53,5$, e a creatinina, nesse mesmo momento, de $0,89 \pm 0,45$.

As determinações de marcadores virais no pré-TOF, para identificação do vírus da hepatite B, foram realizadas em todos os pacientes. Em 17 casos não foi possível a determinação dos marcadores do vírus da hepatite C, por ainda não estar disponível no início das atividades de TOF, antes de 1990, por não haver soro estocado destes pacientes e por não ter havido possibilidade de detecção de marcadores histo-

lógicos específicos em todos os fígados explantados. Em seis ocasiões detectaram-se, simultaneamente, os vírus das hepatites B e C.

A história familiar de DM foi avaliada em 94 dos 98 pacientes e mostrou-se presente em 29 (31,1%).

Tabela 9 - Características gerais dos pacientes transplantados por ocasião da indicação do transplante

Variáveis		
Idade (anos)	45,9 ± 10,4	
Gênero masculino, f (%)	53	(54,1)
Hepatopatia pré-transplante, f (%)		
Cirrose colestática	24	(24,5)
Cirrose criptogênica	4	(4,0)
Cirrose alcoólica	10	(10,2)
Cirrose alcoólica com marcador viral C	7	(7,1)
Hepatite fulminante	13	(13,3)
Cirrose com marcadores virais B	10	(10,2)
Cirrose com marcadores virais C	28	(28,5)
Hemocromatose	1	(1,0)
Doença de Caroli	1	(1,0)
Diabetes melito, f (%)		
Nunca manifestou*	84*	(85,7)*
Pré-transplante	14	(14,3)
Glicose pré-TOF (mg/dl)	109,7 ± 53,5	
Creatinina pré-TOF (mg/dl)	0,89 ± 0,45	
Vírus pré-transplante, f ** (%)		
Nunca manifestou	35	(43,2)
C	30	(37,0)
B	10	(12,4)
B + C	6	(7,4)
História familiar de diabetes melito***	29	(31,1)

* 29 (29,6%) se tornaram diabéticos pós-TOF

** 81 pacientes avaliados

*** 94 pacientes avaliados

5.2 - Avaliação da Sobrevida dos Pacientes Transplantados e Ocorrência de Óbito

O tempo de seguimento pós-TOF foi de 13 a 132 meses, sendo que os sobreviventes foram acompanhados de 98 a 132 meses ($93,8 \pm 29,0$), com uma mediana de 103 meses (P25: 94; P75: 112).

Conforme se pode observar na curva de **sobrevida condicional** a longo prazo dos pacientes transplantados (figura 1), partindo do percentual de 100% aos 12 meses, verificamos sobrevida de 94% aos 36 meses, de 84% ao final de 60 meses, de 77% aos 96 meses e de 67% ao final de 132 meses.

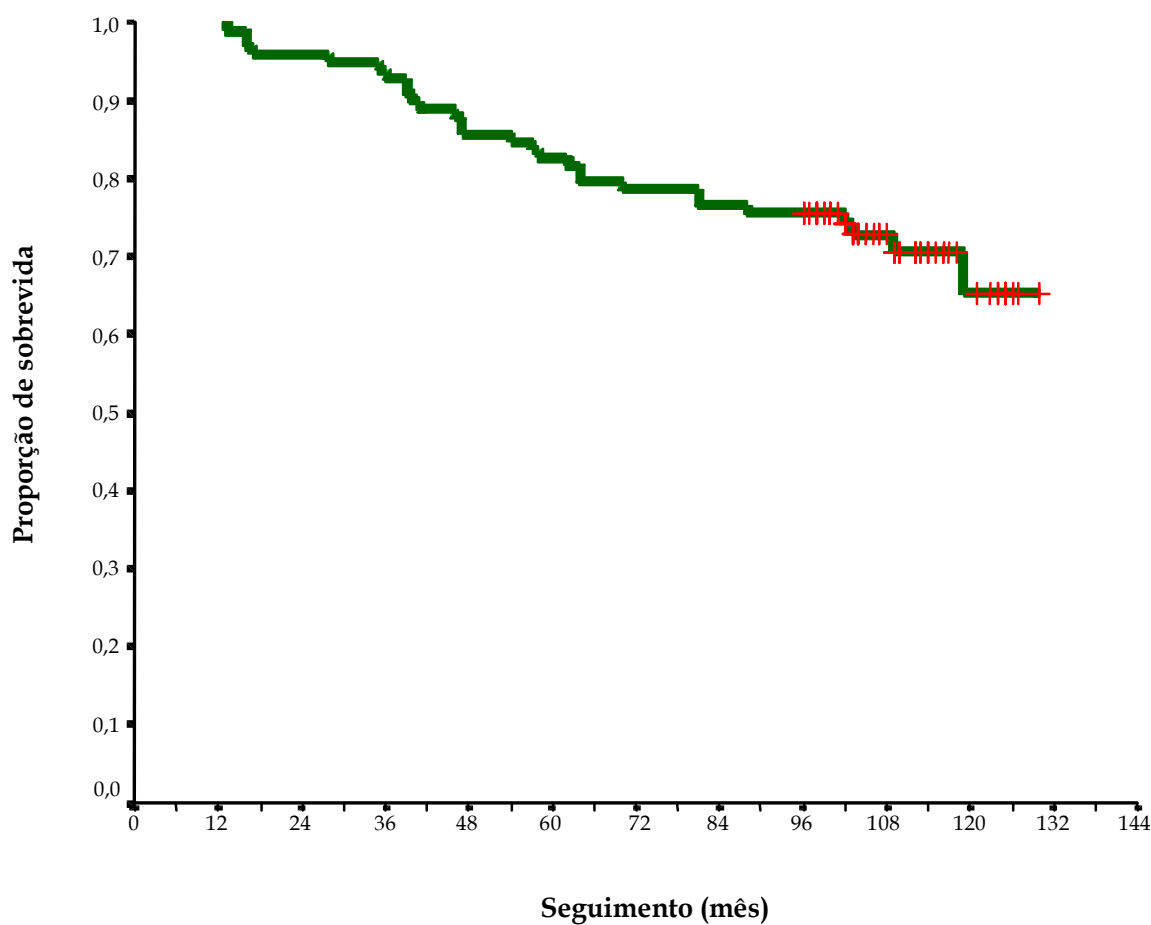


Fig. 1 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a mortalidade observada entre os pacientes submetidos ao TOF após o primeiro ano (| = observações censuradas)

A ocorrência geral de óbitos foi de 28 eventos, conforme a tabela 10, de acordo com as categorias descritas por SHAW (1989b), no final do seguimento de 132 meses.

A mortalidade por recorrência da doença primária, nove casos (32,1%), representada pela detecção dos marcadores dos vírus da hepatite B e C, em cirrose ou hepatite, é a causa mais freqüente de morte, com oito casos, sendo sete por cirrose e um por hepatite colestatia fibrosante. O outro caso foi uma recorrência de colangiocarcinoma.

A recorrência se verificou em um paciente do grupo DM-pré, com marcadores sorológicos VHC+, em cinco do DM-pós (três com marcadores sorológicos VHC+ e dois com VHC+ e VHB+) e em três do sem DM, um com marcadores sorológicos VHC+, um com VHB+ e um com colangiocarcinoma.

Na mortalidade por complicações técnico-cirúrgicas – três casos (10,7%) – ocorreram duas mortes por disfunção primária do enxerto (PNF), uma no grupo DM-pós e outra no sem DM, e uma por trombose da artéria hepática, no grupo DM-pré, todas após retransplantes.

A imunossupressão pode ter sido responsável por sete das 28 mortes (25%). Em cinco por rejeição crônica, pela sua ineficiência, com necessidade subsequente de reTOF, o que não foi exequível pela escassez de órgãos. Em duas situações houve o aparecimento de doença linfoproliferativa do sistema nervoso central e do intestino delgado, em tempo variável, e com escassas possibilidades terapêuticas, um no grupo DM-pré e outro no sem DM.

As chamadas causas não preditivas ou pouco freqüentes são aquelas em que, aparentemente, o processo do transplante hepático não teria uma conseqüência direta no desencadear da morte. Na nossa casuística perfazem nove casos (32,1%). Em seis das nove situações (66,6%) encontramos uremia e AVC como responsáveis. Nestas duas situações, HAS e IRC são fatores importantes na evolução do evento, podendo ter uma relação com a imunossupressão, mas também com DM. Houve dois casos de tumores *de novo* (adenocarcinoma gástrico e adenocarcinoma de reto) e um de suicídio.

Devemos salientar que foram diagnosticados 11 casos (11,2%) de carcinomas hepatocelulares neste grupo de 98 pacientes, com critérios objetivos de indicação de TOF ou como achados incidentais, e que não se observaram recidivas ou mortalidade relacionada com os mesmos.

Tabela 10 - Causas de óbitos dos pacientes transplantados cujo enxerto sobreviveu mais de um ano

Variáveis	f	%	Tempo médio de sobrevida (meses)	Diabetes Melito		
				pré-TOF (14)	pós-TOF (29)	Ausente (55)
Recorrência da doença primária						
Marcadores virais C+	5			1	3	1
Marcadores virais B+	1					1
Marcadores virais B+ e C+	2				2	
Colangiocarcinoma	1					1
Subtotal	9	(32,1)	57			
Complicações técnico-cirúrgicas pós-reTOF						
Disfunção primária do enxerto	2				1	1
Trombose da artéria hepática	1			1		
Subtotal	3	(10,7)	43			
Complicações da imunossupressão						
Rejeição crônica	5				3	2
Doença linfoproliferativa	2				1	1
Subtotal	7	(25,0)	43			
Outras causas não preditivas ou pouco frequentes						
Tumor de novo	2			1	1	
AVC	2			1	1	
Uremia	4			2		2
Suicídio	1			1		
Subtotal	9	(32,1)	53	7	12	9

5.3 - Avaliação da Associação entre os Fatores de Prognóstico e a Ocorrência do Óbito em TOF a Longo Prazo

Dentre as variáveis consideradas (tabelas 11 e 12) para análise bivariada, idade, etiologia, HAS, episódios de rejeição, as determinações da BT, ALT e FA e concentração sanguínea de ciclosporina não se mostraram estatisticamente significantes em relação ao evento.

Na tabela 11 observamos que os pacientes masculinos têm maior mortalidade que os femininos ($P = 0,02$); os pacientes com DM pré têm maior mortalidade que os outros ($P = 0,002$); os com patologias virais no pré ($P = 0,06$) e no pós-TOF ($P = 0,06$), os com insuficiência renal moderada ou grave em relação à mínima ou inexistente ($P = 0,005$) e os submetidos ao reTOF ($P = 0,099$) têm maior mortalidade.

Os pacientes que apresentam um enxerto aos 12 meses com características histológicas compatíveis com rejeição, comparados com os considerados normais, têm uma tendência a maior mortalidade ($P = 0,18$).

Ao analisarmos as determinações laboratoriais aos 12 meses (tabela 12), verificamos que há aumento de mortalidade nos pacientes com níveis de atividade enzimática da AST acima de 100 UI/l ($P = 0,01$), nos com γ GT acima de 400 UI/l ($P = 0,03$), nos com dosagem de albumina abaixo de 4,0 mg/dl ($P = 0,001$), nos com concentração de protrombina abaixo de 75% ($P = 0,002$), nos com contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³ ($P = 0,053$) e nos com dosagem sérica de creatinina aos 12 meses acima de 1,5 mg/ml ($P = 0,07$). A dose média diária e a dose acumulada de corticóides aos 12 meses apresentam uma tendência à significância, com $P = 0,137$ e 0,167 respectivamente.

Tabela 11 - Avaliação da associação entre fatores prognósticos de evolução e frequência de óbito no pós-TOF

Variáveis	N	F (óbito)	%	P
Idade (anos)				0,51
< 40	28	9	32,1	
41-50	33	7	21,2	
> 51	37	12	32,4	
Gênero				0,02
Masculino	53	20	37,7	
Feminino	45	8	17,8	
Hepatopatia				0,555
IHAG	13	8	32,5	
Cirrose alcoólica	17	4	23,5	
Cirroses colestáticas	24	4	16,7	
Cirrose com marcador viral B	10	3	30,0	
Cirrose com marcador viral C	28	11	39,2	
Outros	6	1	16,7	
Diabetes melito				0,002
Pré	14	7	50,0	
Pós	29	12	41,4	
Sem	55	9	16,4	
Marcadores sorológicos virais B e C pré-TOF				0,06
Sim	46	12	39,0	
Não	35	7	20,0	
Marcadores sorológicos virais B e C pós-TOF				0,06
Sim	71	24	33,2	
Não	27	4	14,2	
HAS aos 12 meses				0,22
Sim	71	22	30,8	
Não	24	6	25,0	
Rejeição nos 12 meses				0,87
Sem	22	7	31,8	
1	63	17	27,0	
2 ou +	13	4	30,8	
Condições do enxerto em torno dos 12 meses				0,18
Normal	35	8	22,0	
Hepatites/cirrose/vírus	34	8	23,5	
Rejeição	21	10	47,6	
Outros	8	2	25,0	
Insuficiência renal crônica				0,005
Nunca manifestou	36	4	11,1	
Mínima	20	5	25,0	
Moderada/grave	38	17	44,7	
Retransplante				0,099
Sim	18	8	44,4	
Não	80	20	25,0	

Tabela 12 - Avaliação da associação entre fatores prognósticos laboratoriais, elementos de imunossupressão e frequência de óbito no pós-TOF

Variáveis	N	F (óbito)	%	P
BT				0,44
≤ 1,2	47	12	25,5	
> 1,21 ≤ 2,0	31	8	25,8	
> 2,1	20	8	40,0	
AST				0,01
≤ 40	46	11	23,9	
> 41 ≤ 100	26	4	15,4	
> 101	26	13	50,0	
ALT				0,14
≤ 40	24	4	16,7	
> 41 ≤ 100	26	6	23,1	
> 101	48	18	37,5	
FA				0,20
≤ 200	44	10	22,7	
> 201 ≤ 400	38	11	28,9	
> 401	15	7	46,7	
γGT				0,03
≤ 60	36	5	13,9	
> 61 ≤ 400	42	13	32,1	
> 401	20	10	50,0	
Albumina				0,001
≤ 4,0	31	19	61,3	
> 4,1	54	4	7,4	
Creatinina				0,07
≤ 1,5	65	15	26,2	
> 1,6	32	13	40,6	
Protrombina				0,002
≤ 75	15	9	60,0	
> 76	75	16	21,3	
Plaquetas				0,053
≤ 100.000	25	11	40,0	
> 101.000	68	16	23,5	
Ciclosporina sangüínea				0,300
≤ 200	55	13	23,6	
> 201	39	13	33,3	
Dose média de corticóides aos 12meses				0,137
≤ 10	48	15	31,3	
> 11 ≤ 15	34	6	17,6	
> 16	16	7	43,8	
Dose acumulada de corticóides nos 12 meses				0,167
≤ 9000	23	5	21,7	
≥ 9001 ≤ 12000	41	16	39,0	
> 12001	33	7	21,2	

5.4 - Comparação das Características Gerais dos Pacientes Transplantados entre os Grupos Sem e Com Diabetes Melito

Os valores das médias das glicemias dos pacientes dos três grupos considerados com DM-pré, DM-pós e sem DM são, respectivamente, $199,2 \pm 73,7$; $97,4 \pm 20,7$; $92,5 \pm 32,6$, com $P < 0,001$.

As médias das dosagens séricas de creatinina nestes grupos são, respectivamente, $1,10 \pm 0,8$; $0,89 \pm 0,4$; $0,84 \pm 0,3$, com $P = 0,169$, mostrando uma diferença numérica de 25% do grupo com DM-pré em relação aos outros, podendo significar uma tendência à disfunção renal.

Na tabela 13, onde se comparam as características pré-TOF dos três grupos em estudo, verificamos que a idade é semelhante ($P = 0,284$), o gênero masculino foi mais freqüente no grupo dos com DM-pós, observando-se uma diferença moderada em relação aos sem DM (aproximadamente 25%, $P = 0,117$), o que pode estar relacionado com a maior quantidade de cirroses colestáticas neste grupo.

Considerando a distribuição das hepatopatias nos diversos grupos em estudo, podemos observar que, na categoria de cirroses colestáticas, não se encontram pacientes com DM-pré e são os que representam o maior número de pacientes sem DM. Esta mesma distribuição é vista nos pacientes com cirrose por vírus da hepatite B.

Naqueles com cirrose por vírus da hepatite C verificamos uma característica inversa, a maioria com DM-pré ou com DM-pós.

O qui-quadrado mostra significância nas categorias das cirroses colestáticas e cirroses por vírus C em relação aos grupos com DM-pré e sem DM, com $P = 0,015$ e $0,036$ respectivamente.

Ao analisarmos a HFDM, constatamos que há uma diferença significativa entre os três grupos, com $P = 0,006$.

Tabela 13 - Comparação das características gerais dos pacientes transplantados entre os grupos

Variáveis	Diabetes melito			
	Pré (n = 14)	Pós (n = 29)	Sem (n = 55)	P
Idade (anos)	49,4 ± 10,4	46,7 ± 8,8	44,7 ± 11,0	0,284
Gênero masculino, f (%)	8 (57,8)	20 (69,0)	25 (45,5)	0,117
Hepatopatia, f (%)				
Hepatite fulminante	2 (14,2)	3 (10,3)	8 (14,5)	0,858
Cirrose alcoólica	4 (28,5)	6 (20,7)	7 (12,7)	0,321
Cirrose colestática	–	5 (17,2)	19 (34,5)	0,015
Cirrose por vírus B	–	3 (10,3)	7 (12,7)	0,373
Cirrose por vírus C	6 (42,8)	12 (41,3)	10 (18,8)	0,036
Outros	2 (14,2)	–	4 (7,3)	0,162
História familiar de DM, f (%)	9 (64,3)	10 (34,5)	10 (18,2)	0,006

5.5 - Comparação das Características Clínico-Patológicas Evolutivas dos Pacientes Transplantados entre os Grupos Sem e Com Diabetes Melito

Os pacientes transplantados hepáticos podem, na sua evolução, desenvolver complicações relacionadas com o enxerto, com dificuldades técnico-cirúrgicas durante o TOF, com a imunossupressão, com a recorrência da doença primária, ou com outras causas não preditivas ou pouco freqüentes.

As complicações têm períodos preferenciais de ocorrência, sendo as mais precoces aquelas relacionadas com as disfunções do enxerto e as técnico-cirúrgicas durante o procedimento cirúrgico, e que não serão abordadas no presente estudo, pois todos os nossos pacientes deveriam ter como característica fundamental, para serem incluídos na pesquisa, um enxerto com no mínimo um ano de funcionamento. Poderão ser abordados aspectos relacionados com estas características naqueles pacientes que foram submetidos ao reTOF.

O tempo de seguimento pós-TOF foi de 13 a 132 meses, com uma mediana de 103 (P25: 94; P75: 112), sendo que os pacientes sobreviventes foram acompanhados por 98 a 132 meses ($93,8 \pm 29,0$).

Na tabela 14, estão relacionadas algumas características clínico-patológicas evolutivas relevantes dos pacientes transplantados entre os diversos grupos sem e com DM.

A HAS ocorreu em 71 casos (74,7%), sendo que alguns pacientes mostravam-se hipertensos no pós-TOF imediato e persistiam com necessidade de tratamento durante toda a sua evolução. Não houve significância na comparação da incidência de HAS nos três grupos ($P = 0,433$).

A rejeição celular aguda ocorre preferentemente, mas não exclusivamente, nos primeiros meses pós-TOF e pode determinar características especiais de evolução dos enxertos. A rejeição celular aguda, aqui caracterizada nos primeiros 12 meses da evolução, ocorreu em 76 casos (77,5%), sendo que em 13 (13,3%) com mais de um episódio. A minoria dos pacientes, 22 (22,4%), não apresentou rejeição celular aguda. Na análise dos grupos da tabela 14, observamos que o sem DM apresentou a maior frequência de um episódio de rejeição (70,9%), o DM-pós, maior número de dois ou mais episódios de rejeição (20,7%) e o DM-pré, o maior número de pacientes sem rejeição (28,6%). Estes resultados não são significantes ($P = 0,522$).

A presença dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e C foi investigada no pós-TOF em todos os pacientes e foi negativa em 27 (27,6%). Os marcadores sorológicos dos vírus das hepatites C e B foram detectados isoladamente em 58 (59,2%) e 5 (5,1%) dos pacientes, respectivamente, e em conjunto em 8 (8,1%). Na análise dos grupos da tabela 14, verificamos que o maior número de casos sorológi-

cos negativos aos vírus B e C é o do grupo sem DM (34,5%) e o menor é o do grupo DM-pós (13,8%); a maior frequência de positividade aos marcadores sorológicos do vírus C ocorreu no grupo DM-pré (71,4%). Não há significância nestes achados ($P = 0,502$).

IRC, representada pelo aumento persistente dos níveis séricos da creatinina, que pode ocorrer de maneira precoce ou tardia, nunca se manifestou em 36 (38,3%) pacientes, foi mínima em 20 (21,3%) e de moderada a grave em 38 (40,4%) casos. Na análise dos grupos, verificamos que os pacientes com DM-pós apresentaram maior percentual de IRC de moderada a grave (55,6%) e os que tiveram maior proporção de rins preservados (50%) foram os sem DM ($P = 0,058$).

A condição do enxerto em torno dos 12 meses nos possibilitou avaliar a frequência e o percentual dos enxertos normais e anormais, a partir da análise bioquímica, enzimática e histológica dos fígados pós-transplantados.

Observou-se que os pacientes, ao final de um ano, apresentavam fígado normal em cerca de 1/3 das ocasiões (35,7%) e anormal em 2/3 (64,3%). Nestes últimos, os achados histológicos foram de hepatite, cirrose, rejeição, fibrose ou alterações inespecíficas. Analisando os três grupos da tabela 14, constata-se que o maior percentual de fígados normais (57,1%) é no DM-pré, em contraste com o DM-pós (17,2%). O achado de rejeição é menor no grupo DM-pré (7,1%), especialmente quando comparado com o DM-pós (31,0%). É neste grupo que se encontra a maior proporção de alterações do enxerto aos 12 meses: 82,8 ($P = 0,126$).

No grupo de 98 pacientes submetidos ao TOF, foi necessária a realização de reTOF em 18 (18,4%), sete nos primeiros 12 meses e 11 a partir do segundo ano. Analisando a distribuição dos reTOF nos três grupos, verificamos que os casos do grupo DM-pré são muito inferiores aos dos outros, mas sem relevância estatística ($P = 0,370$).

Tabela 14 - Comparação das características clínico-patológicas evolutivas dos pacientes transplantados entre os grupos

Variáveis	Diabetes Melito				P
	Total (n = 98)	Pré (n = 14)	Pós (n = 29)	Sem (n = 55)	
Hipertensão arterial sistêmica		11 (84,6)	23 (79,3)	37 (69,8)	0,433
Rejeição nos primeiros 12 meses					
Sem rejeição	n = 22 (22,4)	4 (28,6)	7 (24,1)	11 (20,0)	
1 episódio	n = 63 (64,3)	8 (57,1)	16 (55,2)	39 (70,9)	0,522
2 ou mais episódios	n = 13 (13,3)	2 (14,3)	6 (20,7)	5 (9,1)	
Presença de marcadores sorológicos dos vírus B e C na evolução pós-TOF					
Nunca manifestou	n = 27 (27,5)	4 (28,6)	4 (13,8)	19 (34,5)	
VHC	n = 58 (59,1)	10 (71,4)	19 (65,5)	29 (52,7)	0,502
VHB	n = 5 (5,1)		2 (6,9)	3 (5,5)	
VHB e VHC	n = 8 (8,1)		4 (13,8)	4 (7,3)	
Insuficiência renal crônica*					
Não manifestou	n = 36 (37,2)	3 (23,1)	6 (22,2)	27 (50,0)	
Mínimo	n = 20 (21,2)	5 (38,5)	6 (22,2)	9 (16,7)	0,058
Moderada/grave	n = 38 (40,4)	5 (38,5)	15 (55,6)	18 (33,3)	
Condições do enxerto em torno dos 12 meses					
Normal	n = 35 (35,7)	8 (57,1)	5 (17,2)	22 (40,0)	
Hepatites/cirrose/vírus	n = 34 (34,8)	5 (35,7)	11 (37,9)	18 (32,7)	0,126
Rejeição	n = 21 (21,4)	1 (7,1)	9 (31,0)	11 (20,0)	
Outras	n = 8 (8,1)		4 (13,8)	4 (7,3)	
Retransplante na evolução		1 (7,1)	6 (20,7)	11 (20,0)	0,370

* n = 94

5.6 - Comparação das Características Laboratoriais e dos Valores da Imunossupressão dos Pacientes Transplantados entre os Grupos Sem e Com Diabetes Melito aos Doze Meses

Na tabela 15 apresentamos as medianas e as amplitudes interquartis utilizadas para a avaliação da BT, AST, ALT, FA e γ GT e as médias e o DP usados para albumina, concentração de protrombina, contagem de plaquetas e dosagem de creatinina.

Nos diversos grupos, algumas das chamadas provas de função hepática mostraram-se estatisticamente significantes quando comparadas tanto pelas medianas (BT, AST, ALT, FA, γ GT) quanto pela média (albumina), demonstrando sempre que o grupo DM-pós é o que tem piores resultados, podendo estar relacionado com as características do enxerto nesse período, que se mostra alterado neste grupo em 82,8% das vezes. A determinação sérica da creatinina, a contagem de plaquetas e a determinação da concentração da protrombina mostram-se semelhantes nos três grupos.

Pela tabela 16 verificamos não haver diferenças estatisticamente significantes entre as concentrações sanguíneas de CyA e as doses diária e acumulada de glicocorticóides aos 12 meses nos três grupos. A dose acumulada de glicocorticóides é numericamente superior nos grupos DM-pós e sem DM do que no DM-pré ($P = 0,210$), provavelmente por apresentarem maior número de episódios de rejeição.

Tabela 15 - Comparação das características laboratoriais dos pacientes transplantados entre os grupos aos 12 meses

Variáveis	Diabetes Melito			P
	Pré (n = 14)	Pós (n = 29)	Sem (n = 55)	
BT	0,95 (0,70 - 1,10)	1,60 (0,90 - 2,30)	1,30 (0,80 - 1,70)	0,028
AST	27,5 (22,0 a 93,0)	123,0 (51,0 a 184,0)	39,0 (22,0 a 68,0)	0,002
ALT	53,5 (39,0 a 169,0)	171,0 (102,0 a 265,0)	73,0 (34,0 a 136,0)	0,002
F A	218,0 (143,0 a 396,0)	260,0 (198,0 a 382,0)	192,5 (140,0 a 279,0)	0,060
γGT	84,0 (31,0 a 235,0)	302,0 (110,0 a 878,0)	85,0 (40,0 a 192,0)	0,006
Albumina	4,43 ± 0,5	4,05 ± 0,7	4,51 ± 0,3	0,024
Protrombina	97,2 ± 6,7	96,4 ± 8,5	95,0 ± 7,6	0,569
Plaquetas	175,3 ± 47,5	137,9 ± 60,0	166,4 ± 95,6	0,251
Creatinina	1,32 ± 0,3	1,52 ± 0,5	1,38 ± 0,4	0,319

Tabela 16 - Comparação das características de imunossupressão dos pacientes transplantados entre os grupos aos 12 meses

Variáveis	Diabetes Melito			P
	Pré (n = 14)	Pós (n = 29)	Sem (n = 55)	
Concentração sanguínea de ciclosporina	196,0 ± 79,2	211,3 ± 125,3	206,5 ± 92,0	0,904
Dose média de corticóides/dia	12,1 ± 3,2	13,8 ± 4,7	12,9 ± 4,0	0,438
Dose acumulada de corticóides	10295 ± 4009	12066 ± 3029	11320 ± 2859	0,210

5.7 - Avaliação da Ocorrência de Óbito entre os Transplantados e sua Associação com os Grupos Sem e Com Diabetes Melito a Longo Prazo

O número de óbitos foi significativamente maior no grupo DM-pré do que nos outros dois ($P = 0,009$), conforme a tabela 17. O número de reTOF foi menor entre os DM-pré, mas observamos que todos os reTOFs deste grupo e do DM-pós morreram, ao passo que no grupo sem DM a mortalidade pós-reTOF foi de 27,3%. O tempo médio da ocorrência de óbito foi de 57,4 meses no grupo DM-pré, de 47,0 meses no DM-pós e de 54,2 meses nos sem DM. A sobrevida média foi maior nos do grupo sem DM ($P = 0,034$).

A densidade de ocorrência de óbito (por 1.000 pacientes/mês) foi de 5,95 no grupo DM-pré, de 4,83 no DM-pós e de 1,63 no sem DM ($P = 0,009$).

Ao considerarmos as causas de morte, categorizadas segundo SHAW *et al.* (1983b), podemos observar no grupo DM-pós um maior número de óbitos relacionados com a recorrência da patologia original e com a imunossupressão, seguido pelo grupo sem DM. Os pacientes com DM-pré apresentam maior número de mortes de causas não relacionadas, entretanto, nestas situações, ocorreram mortes por AVC e por uremia que podem estar relacionadas indiretamente tanto com o DM como com a imunossupressão.

Tabela 17 - Comparação da ocorrência de óbito entre os pacientes transplantados e sua associação entre os grupos sem e com diabetes melito a longo prazo

Variáveis	Diabetes Melito			P
	Pré (n = 14)	Pós (n = 29)	Ausente (n = 55)	
ReTOF, f (%)	1 (7,1)	6 (20,7)	11 (20,0)	0,502
Óbito pós reTOF, f (%)	1 (100,0)	6 (100,0)	3 (27,3)	
Total de óbitos, f (%)	7 (50,0)	12 (41,4)	9 (16,4)	0,009
Tempo médio de sobrevida (meses)	84,1 ± 33,0	85,6 ± 38,4	100,6 ± 20,9	0,034
Densidade de ocorrência de óbito (por 1.000 pacientes/mês)	5,95	4,83	1,63	0,009

5.8 - Avaliação da Sobrevida dos Pacientes Transplantados Sem e Com Diabetes Melito e a Ocorrência de Óbito a Longo Prazo

A figura 2 mostra as curvas de sobrevida dos pacientes transplantados dos diversos grupos, sem e com DM, onde se percebe que os sem DM apresentam resultados significativamente melhores que os dos outros dois grupos ($P = 0,002$). Os pacientes com DM-pré têm um resultado semelhante aos dos sem DM até os três anos e meio, quando a curva de sobrevida inicia uma descendente acentuada até os sete anos.

Os percentuais de sobrevida aos três anos são, respectivamente, para os sem DM, DM-pré e DM-pós, de 100%, de 94% e de 86%; aos cinco anos, de 94%, de 78% e de 69%; aos oito anos, de 88%, de 50% e de 67% e aos 11 anos, de 82%, de 50% e de 52%.

No final do seguimento de 132 meses, o número total de óbitos foi de 28. No grupo sem DM ocorreram nove óbitos, no DM-pré, sete e no DM-pós, 12. Conforme se pode observar na curva de sobrevida dos pacientes transplantados, o grupo

sem DM mostra resultados significativamente melhores que os dos outros dois, onde há proporções semelhantes de mortalidade.

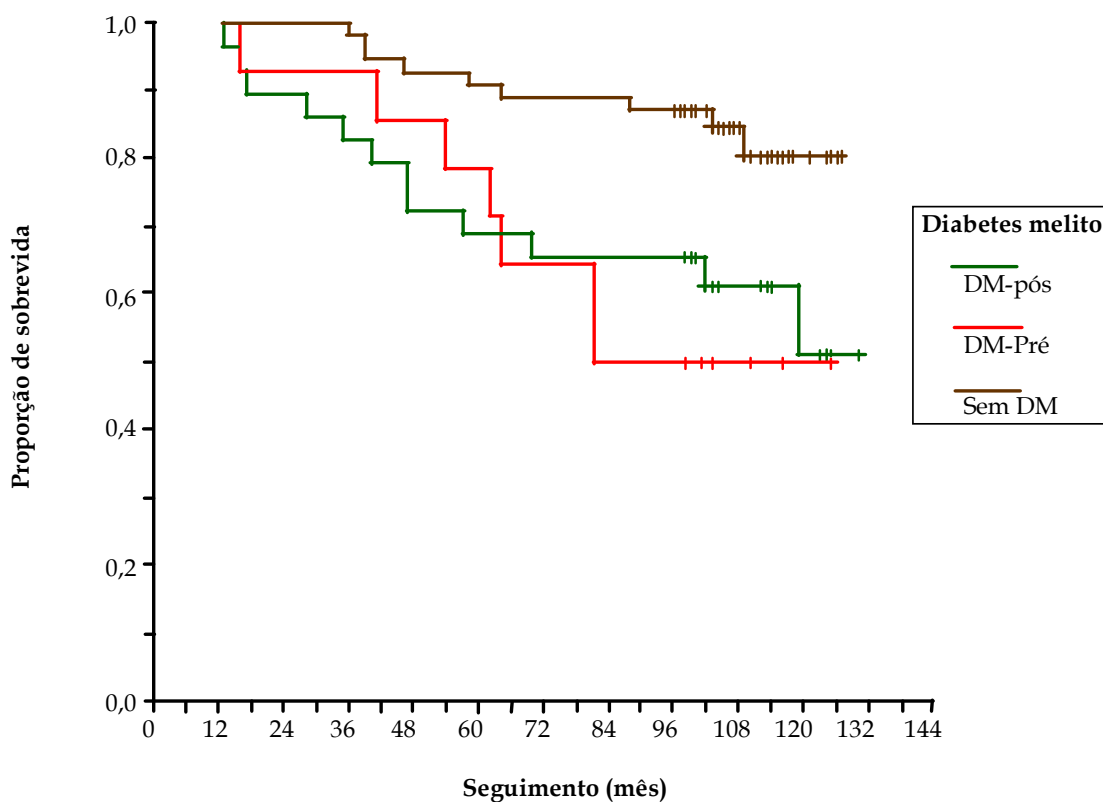


Fig. 2 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a mortalidade observada entre os pacientes submetidos ao TOF após o primeiro ano (| = observações censuradas) considerando os diversos grupos em estudo, sem e com DM

5.9 - Análise Multivariada

Nas tabelas 18 e 19 são apresentados os dados de fatores relevantes da análise bivariada anteriormente descritos ou clinicamente importantes na eventual evolução dos pacientes transplantados. Tais dados são considerados para uma avaliação de seleção de elementos independentes numa análise multivariada, comparan-

do as densidades de incidência (ocorrência de óbito) entre os grupos, e que, selecionados, são analisados posteriormente. A tabela 20 confirma e complementa os achados da análise bivariada anteriormente descritos, dando seqüência à comparação das densidades de incidência entre os grupos.

Tabela 18 - Modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox) descrevendo as medidas de associação ajustadas nas relações de diversos fatores e óbito entre pacientes transplantados sem e com diabetes melito a longo prazo

Variáveis	RR	IC 90%	P
DM-pré	3,9	1,3 a 11,2	0,034
Rejeição nos primeiros 12 meses	0,42	0,08 a 2,04	0,809
Condições do enxerto aos 12 meses	1,15	0,30 a 4,31	0,861
Marcadores sorológicos virais B e/ou C no pré-TOF	1,22	0,42 a 3,48	0,750
Marcadores sorológicos virais B e/ou C no pós-TOF	1,47	0,45 a 4,96	0,601
ReTOF	2,56	0,93 a 7,07	0,125
IRC	2,9	0,94 a 9,18	0,116

RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

Observa-se que os pacientes com DM-pré destacaram-se como um fator de risco para o óbito (RR = 3,9), com $P < 0,05$, com um moderado intervalo de confiança. Os pacientes com reTOF e com IRC apresentaram risco relativo para o óbito de 2,56 e 2,9, com $P = 0,125$ e $P = 0,116$, respectivamente, no limite da significância, com moderado intervalo de confiança. Os demais fatores de risco analisados – incluindo rejeição, condições do enxerto aos 12 meses e presença de vírus no pré e pós-TOF – não mostraram associações relevantes com o desfecho.

Tabela 19 - Modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox) descrevendo as medidas de associação ajustadas nas relações de diversos fatores e óbito entre pacientes transplantados sem e com diabetes melito a longo prazo

Variáveis	RR	IC 90%	P
DM-pré	3,02	1,05 a 8,6	0,084
BT	0,45	0,07 a 2,72	0,469
AST	1,32	0,18 a 9,57	0,813
ALT	1,25	0,27 a 5,80	0,803
FA	3,78	0,61 a 23,18	0,227
γ GT	5,96	1,39 a 25,39	0,042
Albumina	0,09	0,04 a 0,22	0,000

Observa-se que os pacientes com DM-pré destacaram-se como um fator de risco para o óbito (RR = 3,02), com P = 0,084, com um moderado intervalo de confiança. Os pacientes com dosagem de γ GT acima de 400 UI/l aos 12 meses apresentaram risco relativo para o óbito de 5,96, com P < 0,05, com moderado intervalo de confiança. Os demais fatores de risco analisados – incluindo BT, AST, ALT e FA – não mostraram associações relevantes com o desfecho. A albumina mostra uma elevada significância como fator de proteção.

A tabela 20 apresenta a regressão multivariada com todas as variáveis que permaneceram no modelo após a tentativa de integração combinada dos elementos descritos nas tabelas anteriores (tabelas 18 e 19).

Tabela 20 - Modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox) descrevendo as medidas de associação ajustadas nas relações de diversos fatores e óbito entre pacientes transplantados sem e com diabetes melito a longo prazo

Variáveis	RR	IC 90%	P
Sem diabetes (a)	1,0	–	–
DM-pré	3,1	1,2 a 7,6	0,038
DM-pós	1,7	0,7 a 3,8	0,313
Sem IR (a)	1,0	–	–
IRC leve	1,7	0,55 a 5,5	0,432
IRC (moderada/grave)	2,6	0,9 a 7,0	0,108
Sem reTOF (a)	1,0	–	–
reTOF	1,3	0,5 a 3,1	0,615
Sem marcadores sorológicos VHB ou VHC pós-TOF	1,0	–	–
Marcadores sorológicos VHB e/ou VHC	1,3	0,4 a 3,5	0,648
γ GT aos 12 m (\leq 400 UI)	1,0	–	–
γ GT aos de 12 m ($>$ 401 UI)	2,7	0,9 a 7,7	0,123

(a) grupo de referência

Observa-se que os pacientes com DM-pré destacaram-se como um fator de risco para o óbito (RR = 3,1), com $P < 0,05$, com um moderado intervalo de confiança. Os pacientes com IRC apresentaram risco relativo para o óbito de 2,6, com $P = 0,108$, no limite da significância, com moderado intervalo de confiança. A γ GT aos 12 meses acima de 400 UI/l apresentou-se como risco relativo de óbito (RR = 2,7), com $P = 0,123$, no limite da significância, com moderado intervalo de confiança. Os demais fatores de risco analisados – incluindo retransplante e presença de vírus no pós-TOF – não mostraram associações relevantes com o desfecho.

6 - DISCUSSÃO

6 - DISCUSSÃO

6.1 - Considerações Gerais

Os pacientes com doenças hepáticas crônicas terminais ou agudas fulminantes estavam destinados a uma sobrevida curta, a má qualidade de vida ou a morte imediata, até 20 anos atrás.

A aceitação do transplante de fígado como terapêutica a partir de 1983 revolucionou o tratamento das doenças hepáticas e determinou novos horizontes para a hepatologia (JACOBI & ROTH, 1984).

O objetivo inicial deste trabalho foi descrever a evolução a longo prazo de pacientes transplantados hepáticos que sobreviveram por mais de um ano com o mesmo enxerto e analisar sua evolução considerando como fator principal a presença de DM. Outros aspectos a serem analisados foram os demográficos e os achados clínico-patológicos aos 12 meses.

Está bem estabelecido que o DM é um fator de risco significativo para pacientes cirúrgicos. As taxas de morbidade e de mortalidade podem ser maiores em diabéticos, após qualquer tipo de procedimento cirúrgico, pela presença de complicações micro e macrovasculares, como doenças cardiovasculares, renais e neurológicas, além de dificuldades de cicatrização e aumento de suscetibilidade às infecções, pela disfunção dos neutrófilos (TRAIL, 1994; HAYDON & NEUBERGER, 2001).

No início da atividade de transplantes, os pacientes diabéticos eram considerados como tendo contra-indicação relativa ao TOF (NEUBERGER & SHORROCK, 1994).

Atualmente, os diabéticos não são excluídos das listas de espera para TOF, e os resultados alcançados nos não insulino-dependentes (tipo II) têm sido similares

aos dos não diabéticos (WAHLSTROM *et al.*, 1991; NAVASA *et al.*, 1992; NAVASA *et al.*, 1993; TRAIL *et al.*, 1993; TRAIL *et al.*, 1996; BLANCO *et al.*, 2001) com avaliações em torno de três anos de seguimento e com seleção em que os portadores de complicações micro e macrovasculares evidentes não são incluídos. Devemos considerar, entretanto, que, em séries de longo seguimento, os pacientes com DM podem apresentar sobrevida diminuída (HASSE, LEVY, HOLLANDER, 1998; SHIELDS *et al.*, 1999).

A presente amostra é constituída de 98 pacientes consecutivos, transplantados de 1988 a 1991, que ultrapassaram um ano de sobrevida com o mesmo enxerto, e analisados até abril de 1999, apresentando um mínimo de seguimento de 96 meses, que inicia com 100% na sua curva de sobrevivência após os 12 meses (**sobrevida condicional** de longo prazo).

6.2 - Características da Amostra

As características gerais dos pacientes transplantados encontram-se na tabela 9, e a comparação delas nos diversos grupos sem e com DM, na tabela 13.

- **Idade**

A idade mais avançada não constitui contra-indicação ao TOF, entretanto, em muitos grupos transplantadores, no início das atividades, o limite arbitrário de idade era de 55 anos (KEEFE 2001), pelo receio de pior prognóstico com a idade mais avançada. O UNOS relata um risco relativo de mortalidade de 1,5 para os pacientes com idade de 50 a 59 anos e de 2,1 para os com mais de 60 anos (BELLE & DETRE, 1993; SEABERG, BELLE, BERINGER, 1999), em acompanhamento por sete anos (STIEBER *et al.*, 1991; ZETTERMAN & MCCASHLAND, 1995) num acompanhamento por três anos, relataram altas taxas de mortalidade inicial devido a causas não hepáticas (infecciosas, cardíacas e neurológicas). Estas observações são um pouco diferentes das apresentadas por outros autores que não verificaram diferenças entre os com mais ou com menos de 60 anos (SHAW *et al.*, 1989b; PIRSCH *et al.*, 1991; EMRE *et al.*, 1993; DE LA PENA *et al.*, 1998; FILIPPONI *et al.*, 2001).

Em trabalho publicado em 1999, NEUBERGER relacionou a idade do receptor com os resultados a longo prazo, observando que o aumento da idade está correlacionado com a sobrevida e que não há diferenças, ao final de um ano, entre jovens e mais velhos, mas, aos 9 anos, a diferença se torna marcada. Pacientes com menos de 45 anos sobrevivem um ano em 78% e oito anos em 63%, ao passo que os com mais de 60 anos têm percentuais de 71% e 50% respectivamente. Estes sobrevivem aos cinco anos em 64%, quando são transplantados por cirrose, em 42% por insuficiência hepática aguda grave e em 35% por hepatocarcinoma.

JAIN *et al.* (1999, 2000), em observações de longo prazo, relatam que, após o primeiro ano, as complicações relacionadas com a idade mais avançada são a terceira causa de morte.

A idade do receptor parece afetar a sobrevida do enxerto. Observando a média de idade de 40 anos dos receptores americanos e enquadrando-os em um modelo matemático quadrático, o acréscimo de 10 anos na média da idade dos receptores foi seguido de um incremento de 11% na falência dos enxertos em um ano; para os 10 anos seguintes houve um adicional de 21% de falências de enxertos em um ano (LIN *et al.*, 1998).

O DM II tem sido diagnosticado com muita frequência em cirróticos VHC+, também em 13% dos pacientes com hepatite crônica VHC+ (PETIT *et al.*, 2001), e nestes, com mais de 40 anos, o risco relativo de desenvolvimento de DM II foi de 3,77 (MEHTA *et al.*, 2000; MEHTA *et al.*, 2001). Os mais velhos, obesos, com mais fibrose hepática e HFDM parecem ter potencial aumentado para desenvolver este tipo de DM (PETIT *et al.*, 2001), tendo taxas de mortalidade idade-específicas aumentadas de duas a quatro vezes (VIBERTI, 2001). MARCHETTI (2001) não parece considerar que a idade seja fator de risco para o aparecimento de DM pós-TOF.

O risco relativo de morte em DM é muito maior que na população em geral em todas as idades, piorando em ambos os gêneros com o aumento da idade (LAING *et al.*, 1999a; LAING *et al.*, 1999b). Pacientes com DM II em acompanhamento e tratamento por cinco anos tiveram mortalidade de 8,3%, sendo em 70% dos casos por doenças cardiovasculares, havendo progressão, nesse período, da HAS, da cardiopatia isquêmica e das complicações micro e macrovasculares (MERTES, 2001). A

doença cardíaca ocorre em 43% dos pacientes com DM II, e a progressão em uma década mostra que 30,8% morrem nesse período. A morte está associada com idade, duração do DM é grau de albuminúria no início da observação (TORFFVIT & AGARDH, 2000).

As complicações metabólicas são as situações etiológicas de morte, isoladas, mais freqüentes nos diabéticos abaixo de 30 anos, e as causas cardiovasculares, as mais importantes acima de 30 anos (LAING *et al.*, 1999a; LAING *et al.*, 1999b).

MOLMENTI *et al.* (2001), analisando as causas de morte pós-TOF ao longo de 15 anos, verificaram que as cardiovasculares, as neoplasias e as pulmonares ocorrem mais na população em geral e os acidentes vasculares cerebrais em transplantados com menos de 64 anos.

Em modelos matemáticos de doenças para prever a sobrevida de enxertos e pacientes sem e com DM, por um período de 10 anos, em transplantados renais, considerando três faixas etárias de 15, 35 e 55 anos, a presença de DM iniciado após transplante renal em cada uma dessas faixas diminuiu a sobrevida de 7% a 9%, com uma marcada diferença das duas primeiras em relação à última. Há uma consistente redução de expectativa de vida aos 10 anos na coorte de diabéticos, com diferença significativa entre o grupo dos 55 anos e os dois mais jovens (CHILCOT, WHITBY, MOORE, 2001)

Nossos achados mostram uma distribuição das médias de idade muito semelhante nos três grupos considerados, sem significância estatística, e inclusive a análise bivariada, com as três faixas etárias da tabela 11, não demonstra haver possibilidades de relacioná-las com o evento principal, o óbito.

As diferenças nas taxas de mortalidade nos diversos grupos poderiam não estar relacionadas com a faixa etária e sim com a característica principal do grupo, ter ou não DM.

- **Gênero**

A proporção de pacientes do gênero masculino é maior que a do feminino na maioria das séries publicadas sobre transplantes hepáticos, guardando uma relação variável de 1,5 a 2:1. Essa distribuição parece ter relação direta com os diagnósticos das doenças originais pelas quais foi indicado o transplante, predominando

o gênero masculino onde há mais vírus C e álcool, a maioria dos casos, e o gênero feminino onde há predominância das colestatases (CBP) e das hepatites por auto-imunidade (SHERLOCK, 1993; NEUBERGER, 1994; BIGAN *et al.*, 2000).

A maioria dos nossos pacientes é do gênero masculino, principalmente os com DM-pós, ao passo que no grupo sem DM há mais mulheres.

A aumentada proporção de pacientes masculinos diagnosticados como tendo DM concorda com as observações feitas em vários países onde a incidência de novos casos de DM II é de 2,1/1.000 em homens e de 1,6/1.000 em mulheres (GATLING *et al.*, 2001). BIGAN *et al.* (2000) relatam que os fatores independentes que predis põem ao DM-pós são ter DM-pré ou ter hepatopatia pelo VHC e pertencer ao gênero masculino.

As taxas de mortalidade dos pacientes com DM tipo II são três vezes maiores que as da população em geral e variam muito quanto à causa de morte, de acordo com a população, o gênero ou a raça considerados (BRUN *et al.*, 2000). Em Verona, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 44% das mortes por causas naturais em pacientes com DM II, havendo relação direta com cardiopatia isquêmica nos homens e não nas mulheres (MARCO *et al.*, 1999). Nos Estados Unidos e na Escócia, comparando pacientes com DM II com não diabéticos, há o mesmo perfil de risco de morte aumentado em 50% para doenças cardiovasculares e cardiopatia isquêmica, mas nas mulheres há maior risco de doenças cerebrovasculares (GU, COWIE, HARRIS, 1998).

Na amostra geral do presente estudo há prevalência do gênero masculino, um pouco diferente da distribuição nos grupos, onde observamos uma tendência de o sem DM ter mais pacientes do gênero feminino do que o grupo DM-pós ($P = 0,117$). Os pacientes com cirroses colestatáticas, em particular CBP, são, na maioria, do gênero feminino e apresentam índices muito baixos de HFDM e de DM (ZEIN *et al.*, 2000), sendo pouco propensos ao desenvolvimento de DM-pós, o que está de acordo com os nossos achados e pode explicar estas diferenças numéricas.

A análise bivariada, com os dados da tabela 13, demonstra que os pacientes masculinos morrem mais que os femininos, havendo significância com $P = 0,02$. Os homens constituem a maioria nos grupos DM-pré e DM-pós, com maiores índices

de mortalidade, havendo menor número de pacientes com cirroses colestáticas, principalmente a CBP, o que pode explicar, em parte, tais diferenças.

- **Hepatopatia pré-TOF**

As hepatopatias originais que determinaram a indicação dos transplantes estão listadas nas tabelas 2 e 9, onde observamos que há 13 casos de IHAG submetidos ao TOF segundo critérios de CASTELLS *et al.* (1993), dos quais dois eram do grupo DM-pré e três do DM-pós.

Os 85 restantes eram portadores de hepatopatias crônicas, situação determinante da grande maioria das indicações de TOF em todos os centros de transplantação hepática de adultos (STARZL *et al.*, 1979; STARZL *et al.*, 1982; CALNE, 1987; BALLESTA *et al.*, 1989; LLACH *et al.*, 1991; LLACH & RIMOLA, 1991; PINZON *et al.*, 1991; CANTISANI *et al.*, 1993).

Nos pacientes adultos, as cirroses são as causas mais comuns de indicação do TOF, pois a sobrevida, caso ocorra "descompensação", sem TOF, pode ser de 17% em um ano (GINÈS, GINÈS, ARROYO, 1992). A cirrose é uma doença que apresenta múltiplas facetas, com prognóstico, manifestações clínicas e associações com outras enfermidades que podem ser diferentes entre os seus vários tipos.

Nos 17 casos de cirrose alcoólica havia quatro com DM-pré (23,5%). Devemos considerar a possibilidade de a ação do álcool no pâncreas determinar pancreatite crônica de origem alcoólica, sem manifestações clínicas, e eventual conseqüente DM (NEVES, 1995), ou ainda uma acentuada redução nas ligações da insulina nos adipócitos desses pacientes e uma estimulação submáxima da lipogênese, quando comparados com outros tipos de cirróticos (TAYLOR *et al.*, 1985). SHIELDS *et al.* (1999) e HAYDON & NEUBERGER (2001) observaram a evolução dos diabéticos e consideraram que os fatores de prognóstico de má evolução são a presença de DM-pré e a etiologia alcoólica.

Devemos salientar a elevada freqüência (41,1%) de pacientes com cirrose por álcool que apresentam reatividade aos marcadores sorológicos do vírus C.

Na presente série, há 24 casos de cirroses colestáticas (24,5%), com a peculiaridade de não haver nenhum paciente com DM-pré, mesmo sendo formada na maioria por mulheres com idade mais avançada, o que é compatível com as observa-

ções de SHERLOCK (1993), que não salienta a presença de DM nesse tipo de paciente, e está de acordo com outros trabalhos da literatura que encontram percentuais muito baixos de DM nessa população (ZEIN *et al.*, 2000; BIGAN *et al.*, 2000). TAYLOR *et al.* (1985) consideram que haveria grande diferença nas funções celulares e metabólicas dos adipócitos de pacientes com cirroses secundárias ao álcool, criptogênica ou biliar primária, podendo haver maior aumento de intolerância à glicose nos primeiros grupos. Os pacientes com cirrose biliar primária seriam menos resistentes à ação da insulina que os outros.

Nas cirroses por VHB não observamos pacientes com DM-pré, entretanto, em 30% deste grupo, verificamos DM-pós.

Na tabela 1, onde se apresenta a distribuição das causas das hepatopatias originais no momento da indicação do TOF, constatamos 23 pacientes com cirroses criptogênicas. A maioria destes casos, anteriores a 1990, mostrou-se positiva para o vírus C nas determinações feitas em soro estocado ou em pesquisa imunoistoquímica no fígado explantado (SOGUERO *et al.*, 1999; DRIES *et al.*, 1999).

Na nova distribuição das causas das cirroses nas tabelas 2 e 9, observamos que a chamada criptogênica, após as determinações dos marcadores sorológicos do vírus C, resultou em quatro casos, ocasionando, em conseqüência, um aumento significativo do número das cirroses com marcadores sorológicos reagentes ao vírus C, passando de nove para 28 casos. Nos quatro pacientes havia um com DM-pré.

PRIETO *et al.* (1998) determinaram a positividade pelo vírus C em 97% das chamadas cirroses NA-NB e em 79% das criptogênicas.

Na tabela 1, que enfoca as hepatopatias originais, havia nove pacientes com cirrose VHC+. Após as verificações da positividade das reações sorológicas ao vírus C, o número aumentou para 28. Nestes, verificamos que seis (21,4%) apresentaram DM-pré e 12 (42,8%), DM-pós.

BIGAN *et al.* (2000) demonstraram que pacientes com cirrose VHC+, antes e depois do transplante hepático, tinham elevada prevalência de DM, quando comparados com portadores de cirroses de outras causas, uma progressiva elevação

da incidência de DM com o aumento do tempo de seguimento e que o gênero masculino foi fator significativo em análise multivariada.

PETIT *et al.* (2001) analisaram pacientes com hepatite crônica VHC+ e verificaram que 13% tinham DM tipo II, correlacionando-os com idade mais avançada, obesidade e fibrose grave hepática. O fator mais importante de prognóstico para o desenvolvimento do DM foi a HFDM.

A associação de portadores do VHC+ com DM é um fato que se vem documentando cada vez mais na literatura médica (ALLISON *et al.*, 1994; KNOBLER *et al.*, 1998; MEHTA *et al.*, 2000; MEHTA *et al.*, 2001) e pode configurar mais uma das manifestações extra-hepáticas do VHC, onde componentes de auto-imunidade seriam relevantes (MASON *et al.*, 1999; HADZIYANNIS & KARAMANOS, 1999).

Na tabela 13 percebe-se uma tendência de associação entre os grupos DM-pré e DM-pós com as cirroses por vírus, onde a predominância é a do VHC+, e do sem DM com as cirroses colestáticas. Nos casos de hepatites fulminantes, havia dois de DM-pré (15,3%).

A análise bivariada da tabela 11 não revela associação da causa das doenças pré-TOF com a mortalidade ($P = 0,555$).

- **Caracterização do *Status Diabeticus***

O critério para diagnosticar DM e DM-pós foi a detecção de níveis de glicose, em jejum, superiores a 140 mg/dl em duas ocasiões consecutivas (WHO 1985), excluindo as duas primeiras semanas do pós-operatório, período sob nutrição parenteral total ou períodos imediatos (sete dias) à rejeição celular aguda quando se utilizam altas doses de glicocorticóides.

A nossa amostra é composta de 14 pacientes que eram diabéticos antes do TOF e que permaneceram assim no pós-TOF, de 29 que não eram diabéticos e que se tornaram diabéticos, e de 55 que não eram diabéticos e assim permaneceram.

Nossos achados, no tocante à caracterização do *status diabeticus* pré e pós-TOF, situam-se dentro dos limites descritos por outros autores. Em 14,3% dos cirróticos diagnosticou-se DM-pré, achado similar aos da literatura (NAVASA *et al.*, 1992; NAVASA *et al.*, 1993b; MARRONI *et al.*, 1994; NAVASA *et al.*, 1996; MARRONI *et al.*, 1999a; ZEIN *et al.*, 2000; BIGAN *et al.*, 2000), mas que contrastam com trabalho

recente de BLANCO *et al.* (2001) que referem 50% de DM-pré, muito além dos achados habituais. Esse elevado percentual decorre da adoção do critério diagnóstico da *American Diabetes Association* (ADA), que valoriza a glicemia acima de 126 mg/dl (RESNICK *et al.*, 2000), e não o da WHO, de 140 mg/dl (WHO 1985), o que faz aumentar o número de casos, e baseia o diagnóstico da maioria no TTG. Se não usasse o TTG, teria 11% ou 20% de DM-pós, baseado nos critérios da WHO ou da ADA, respectivamente, o que está de acordo com a maioria dos autores (NAVASA *et al.*, 1992; NAVASA *et al.*, 1993b; MARRONI *et al.*, 1994; NAVASA *et al.*, 1996; MARRONI *et al.*, 1999a; ZEIN *et al.*, 2000; BIGAN *et al.*, 2000). Saliente-se, na sua série, o pequeno número de casos de cirroses colestatáticas, onde é menos freqüente a ocorrência de DM, e o grande número de casos de cirroses por vírus C e por álcool, onde a freqüência de DM é muito maior (ZEIN *et al.*, 2000; BIGAN *et al.*, 2000; BLANCO *et al.*, 2001). No trabalho de ZEIN *et al.* (2000), 13,7% dos cirróticos terminais eram diabéticos, mas naqueles com cirroses por vírus C eram 25%, nos com cirrose por álcool, 19% e nas cirroses colestatáticas, 1,3%.

Todos os nossos casos de DM-pré assim permaneceram no pós-TOF, em contraste com descrições do seu desaparecimento, caracterizando o chamado diabetes hepatógeno, assinalado por HASSE, LEVY, HOLLANDER (1998), MERLI *et al.*, (1999), STEINMÜLLER *et al.* (2001) e BLANCO *et al.* (2001) e que não foi observado em nosso estudo.

JAIN *et al.* (1999) relatam aumento da freqüência de DM-pós no seguimento a longo prazo dos transplantados, passando de 9% no primeiro ano para 13% aos seis anos.

Essas diferenças nos critérios de diagnóstico, com base nos dados bioquímicos (elevação de glicose no TTG) e não somente nas manifestações clínicas e necessidade de tratamento farmacológico antes do TOF, provavelmente expliquem as divergências, pois a totalidade dos nossos casos bem como os assinalados por BLANCO *et al.* (2001), que usavam insulina no pré-TOF, permaneceram necessitando da insulina no pós-TOF, ao contrário dos que não recebiam tratamento, pois tiveram o diagnóstico realizado com o TTG. BLANCO *et al.* (2001) afirmam que os pacientes com TTG normal no pré-TOF não desenvolverão DM no pós-TOF.

No pós-operatório do TOF do presente estudo foram diagnosticados 29 novos casos de DM, representando 34,5% do grupo sem DM no pré-TOF e 29,6% do grupo geral. A distribuição destes novos casos foi de três no grupo da IHAG, de seis no da cirrose por álcool, de cinco no das cirroses colestáticas, de três no do vírus B e de 12 no do vírus C.

A maior frequência de DM-pós em cirróticos do que em receptores por hepatite fulminante poderia estar relacionada às alterações hemodinâmicas crônicas das cirroses (KONRAD *et al.*, 2001), tendo eles maior resistência à insulina e secreção reduzida de insulina pelas células beta do pâncreas. O TOF melhora a resistência à insulina mas não a sua secreção, o que teria papel chave na manutenção do DM-pós (PERSEGHIN *et al.*, 2000).

A observação de DM-pós em 29,6% dos pacientes está dentro dos limites descritos pelos autores, de 4,9% a 38%, em regime de imunossupressão semelhante, com ciclosporina, prednisona e azatioprina (ASSAN *et al.*, 1993; MARRONI *et al.*, 1994; U.S. MULTICENTER FK506 LIVER STUDY GROUP, 1994; MARRONI *et al.*, 1999a; STEINMÜLLER *et al.*, 2001). A frequência de DM-pós em um ano é de 37% em pacientes com marcadores sorológicos do vírus C, de 10% nos com vírus B e de 5% nos com colestases, segundo a observação de BIGAN *et al.* (2000).

O fígado transplantado com função estável difere do fígado normal pelo menos em duas características: está exposto à IMS e é denervado. A ação da insulina após o transplante melhora progressivamente e as anormalidades do metabolismo da glicose são completamente revertidas após 2,5 anos (LUZI *et al.*, 1997; PERSEGHIN *et al.*, 1997).

Relatos de recuperação de DM-pós são controversos. O TOF pode normalizar a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina através de uma melhorada depuração da glicose hepática e da utilização da glicose na periferia, resultando na correção da hiperinsulinemia crônica. Um aumento na secreção da primeira fase da célula beta em resposta aos altos níveis de glicose pode persistir, sugerindo que a memória de resistência prévia à insulina ainda é mantida. Uma baixa resposta de secreção caracteriza os pacientes em quem o transplante não será curativo. O TOF, diminuindo a resistência à insulina, pode curar o diabetes hepatogênico em 67% dos

diabéticos-cirróticos. Idade, gênero, IMC, HFDM, IMS e o diagnóstico não parecem ser fatores prognósticos de cura para o DM dos cirróticos transplantados (MERLI *et al.*, 1999; PERSEGHIN *et al.*, 2000; KONRAD *et al.*, 2001).

KONRAD *et al.* (2001) relacionam a resistência à insulina e a diminuição da secreção pelas células beta com o uso de corticosteróides e CyA, entendendo que muitas destas alterações podem ter relação com as modificações hemodinâmicas que ocorrem nos cirróticos e com a hipersecreção pancreática que pode promover a exaustão da capacidade das células beta, levando finalmente ao DM.

- **Níveis de glicose e creatinina séricas pré-TOF**

A média dos níveis de glicemia no pré-TOF se apresenta no limite superior da normalidade, mas a discriminação nos três grupos mostra diferença significativa do grupo DM-pré em relação aos outros, com $P < 0,001$, o que era esperado (conforme referido no item 5.4).

A média da dosagem da creatinina sérica no pré-TOF está dentro dos limites da normalidade, e a distribuição dos valores médios nos três grupos em estudo não mostra diferença significativa e sim uma diferença numérica de 25% do grupo DM-pré em relação aos outros, o que pode deixar vislumbrada uma tendência para a disfunção renal (conforme referido no item 5.4).

- **Deteção de marcadores virais B e C no pré-TOF**

Na avaliação pré-TOF foi pesquisada a ausência ou presença dos marcadores sorológicos do vírus da hepatite B em todos os candidatos, sendo reagentes em 16 casos, em concomitância com o vírus da hepatite C em seis. Em relação ao vírus da hepatite C, a pesquisa foi feita em 81 pacientes e foi positiva em 30, isoladamente. Em 17 pacientes não foi determinada a reatividade ao vírus C pela inexistência de exame específico anteriormente a 1990, por não haver soro estocado destes pacientes ou por não ter sido feita a deteção do vírus no fígado explantado (SOGUERO *et al.*, 1999).

Na observação da distribuição da presença dos marcadores sorológicos virais nos diversos grupos da tabela 14, verificamos que não há casos de VHB no grupo DM-pré, que o maior percentual de positividade viral é no grupo DM-pós e

que os sem DM apresentam o maior percentual de pacientes com negatividade viral e o menor percentual de casos com sorologia reagente ao vírus C, não havendo significância ($P = 0,502$).

Devemos salientar que no pós-TOF houve positividade de oito casos que eram negativos no pré-TOF, que a positividade do VHC no pré-TOF passou de 30 para 58 casos no pós-TOF, que houve diminuição da positividade do VHB de 10 casos no pré-TOF para cinco casos, e que a concomitância de VHB e VHC aumentou de seis para oito.

Estas observações nos fazem concluir que os pacientes com VHC permaneceram reagentes e houve contaminação de pelo menos oito novos casos pelo VHC no pós-TOF. O controle e o tratamento dos pacientes com VHB parecem ter sido efetivos com diminuição da positividade no pós-TOF e que alguns casos com VHB se contaminaram com o VHC.

Na análise bivariada para a avaliação da associação da presença de vírus como fator prognóstico e óbito (tabela 11), há uma tendência com $P = 0,06$.

No modelo de Cox encontramos um $RR = 1,3$ do vírus pós-TOF em relação ao óbito com $P = 0,628$, não se mostrando como fator independente.

- **História familiar de diabetes melito**

A HFDM é uma variável importante de prevalência no aparecimento da síndrome do DM. Com relação a HFDM, nossos achados vão ao encontro dos da literatura, uma vez que o DM não insulinoresistente (DMNID) ocorre numa frequência duas a seis vezes maior naqueles que a apresentam do que nos que não a têm (Brasil, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

Neste estudo, a presença de HFDM é significativamente maior nos casos de DM-pré comparados com os não diabéticos. Considerando-se a situação pós-TOF, verificamos que o diagnóstico de DM foi feito um maior número de vezes em indivíduos com HFDM positiva (34,5%), em consonância com os achados de PALMER, SCHAFFNER, THUNG (1991) e de ASSAN *et al.* (1993), que encontraram HFDM em 46,6 e 50% respectivamente.

Estas considerações nos levam às observações feitas por vários autores, analisadas em estudo anterior deste autor (MARRONI, 1996), em que os pacientes

com DM-pós apresentam um estado latente de DM, com conotações genéticas e raciais, desencadeado pela IMS que acelera a cadeia patogênica de eventos que levam ao DM tipo II. Estas interpretações poderiam perfeitamente explicar os nossos achados de percentuais intermediários no grupo DM-pós (tabela 13).

6.3 - Análise da Sobrevida e Caracterização da Ocorrência de Óbito no Grupo Geral

6.3.1 - Sobrevida

A avaliação da sobrevida dos pacientes transplantados e a ocorrência de óbito, conforme a curva de Kaplan-Meier da figura 1, que parte de uma sobrevida de 100% neste grupo de pacientes com um ano de enxerto funcionando (**sobrevida condicional** de longo prazo), demonstra que há uma lenta e progressiva curva descendente até os 132 meses de acompanhamento, com observações censuradas a partir de 96 meses, limite inferior do período de seguimento do grupo geral.

O fato de não ocorrerem censuras ou observações censuradas precoces neste banco de dados contribui para uma melhor qualidade de informação. Sabe-se que, em séries de seguimento de pacientes, observações censuradas precocemente podem acarretar substanciais modificações ("geralmente para baixo") nas proporções de sobrevida esperadas, o que não foi visto em nossa série.

A sobrevida aos 36 meses foi de 94%, aos 60 meses, de 77% e ao final da observação, de 67%.

O conceito de **sobrevida condicional** de três anos (longo prazo) observado por LIN *et al.* (1998), que salientam a sobrevida acima de 90% para enxertos e pacientes, está absolutamente concorde com as nossas observações.

6.3.2 - Ocorrência de Óbito

A análise das causas de morte pós-TOF durante 15 anos, comparando-as com as da população em geral, considerando três faixas etárias, demonstra que as cardiovasculares, malignidade e pulmonares são mais frequentes na população geral do que nos transplantados; os acidentes vasculares cerebrais ocorrem mais nos transplantados com menos de 64 anos; e os transplantados têm maior mortalidade relacionada a causas hepáticas, infecciosas e renais (MOLMENTI *et al.*, 2001).

ASFAR *et al.* (1996), analisando pacientes transplantados de 1982 a 1993, verificaram que 78,4% sobreviveram ao primeiro ano. Considerando a **sobrevida condicional** a longo prazo, aos cinco e 10 anos encontraram, respectivamente, 92% e 84%. As mortes entre 1,1 e 7,6 anos foram relacionadas à IMS (rejeição crônica, infecção oportunista, linfoma) em 40%, à recorrência da doença primária (malignidade e viral) em 34,3% e por outras causas em 22,9%, a maioria doenças cardiovasculares. Esses resultados são semelhantes aos nossos.

Comparando a curva de sobrevida dos pacientes deste estudo com as dos de BÄCKMAN *et al.* (1993a), de BÄCKMAN *et al.* (1993b), de ASFAR *et al.* (1996) e de BLANCO *et al.* (2001), podemos dizer que são similares no seu decaimento, com percentuais semelhantes. Há um excelente resultado de sobrevida a longo prazo, porém a nossa observação se caracteriza por avaliar, em 1999, os pacientes transplantados entre 1988 e 1991, tendo todos os sobreviventes, no mínimo, 96 meses de evolução, portanto sem censuras até este ponto, o que não ocorre naqueles trabalhos que seguem os pacientes transplantados de 1984 a 1991, de 1982 a 1993, ou de 1990 a 1998, acompanhando-os desde o início mas com inúmeras censuras, algumas muito precoces.

Ocorreram 28 óbitos, conforme as tabelas 10 e 17, sendo 50% no grupo DM-pré, 41,4% no DM-pós e 16,4% no sem DM, com significância de $P = 0,009$.

Na estratificação das causas de óbito segundo SHAW *et al.* (1989b) (tabela 10), a recorrência da doença primária é responsável por 32,1% das mortes, sendo as hepatites pelos vírus B e C as mais numerosas e a recorrência de colangiocarcinoma o caso restante, a maioria no grupo DM-pós e somente um no grupo DM-pré.

Nas complicações técnico-cirúrgicas há três mortes, uma em cada grupo, todas após reTOF, duas por PNF e uma por trombose da artéria hepática, esta no grupo DM-pré.

As sete mortes relacionadas à IMS perfazem 25% dos casos, nenhuma delas tendo sido registrada no grupo DM-pré. A rejeição crônica foi responsável por cinco casos, três no grupo DM-pós e dois no sem DM, tendo havido um caso de DLP em cada grupo.

Pacientes adultos que ultrapassam o primeiro ano de vida pós-TOF têm uma expectativa de vida próxima da normal, mas que pode ser reduzida pelo risco do desenvolvimento das DLPs, diretamente relacionadas com a intensidade e a duração da IMS, com incidência de 1% a 3,6%, e risco anual de 0,47%. Em pacientes pediátricos o risco é muito maior (STIEBER *et al.*, 1991; CAO *et al.*, 1998). No nosso estudo, duas mortes decorreram de DLP, uma por linfoma encefálico e outra por linfoma intestinal.

Outras causas não preditivas ou pouco frequentes determinaram 32,1% das mortes, a maioria no grupo DM-pré. Em 66,6% encontramos uremia e AVC como responsáveis, a metade dos quais no grupo DM-pré, onde a HAS, a IRC e o DM podem ter sido fatores relevantes na evolução, mas sem descartar de maneira absoluta a IMS como fator concorrente para os eventos.

Comparando a ocorrência de morte nas quatro categorias, chama a atenção a inexistência de mortes relacionadas à IMS nos com DM-pré e a maioria delas no grupo DM-pós (tabela 10). As mortes por recorrência da doença primária foram em menor número no grupo DM-pré e em maior número no DM-pós, neste com maior percentual de retransplantes que naquele, a maioria por recorrência viral.

No grupo de pacientes com DM-pré a maior parte das mortes foi vinculada com situações que aparentemente não teriam relação com a recidiva viral ou com a IMS, mas que poderiam fazer parte de um conjunto de situações em que as complicações ligadas ao DM teriam marcada presença, como uremia e AVC. Não podemos descartar a IMS como fator coadjuvante de piora destas duas situações. Os pacientes deste grupo apresentaram uma evolução muito boa nos primeiros anos pós-TOF, iniciando uma curva de decaimento de sobrevida em um período de tempo

que poderia coincidir com agravamento das complicações micro e macrovasculares do DM.

A avaliação a longo prazo de grandes séries de TOF permite identificar a recorrência das hepatopatias básicas que determinaram esta terapêutica (HUBSCHER, 1994).

As doenças de causa viral, hepatite por vírus B e hepatite por vírus C, têm uma tendência à recorrência. As reincidências estão relacionadas à presença, no pré-operatório, de marcadores virais de replicação e infectividade e ao tempo decorrido da cirurgia e são proporcionalmente mais numerosas que as outras situações de recorrência (ASCHER *et al.*, 1994; VAN THIEL, WRIGHT, FAGIUOLI, 1994; VILLAMIL, 1994; BERENQUER *et al.*, 1998; RIMOLA *et al.*, 1998; BIZOLLON *et al.*, 1999).

A recorrência da infecção pelo VHC é uma situação cuja importância não está completamente estabelecida e ainda não completou o seu espectro, havendo muito desconhecimento da sua real gravidade e história natural pós-TOF (EL-ASHMAWY *et al.*, 1992; FÉRAY *et al.*, 1992; BERENQUER *et al.*, 2000).

A doença crônica pelo VHC é a causa mais comum de indicação de TOF em adultos e a recorrência da infecção tem sido documentada de 60% (PATERSON *et al.*, 2000) a 99% dos casos (PRIETO *et al.*, 1998; PRIETO *et al.*, 1999), havendo a possibilidade de a maioria dos receptores ter hepatite crônica ou cirrose em cinco anos (GANE *et al.*, 1996).

Nas cirroses criptogênicas ou NA-NB tem sido detectado o VHC em 79% dos pacientes (PRIETO *et al.*, 1998; PRIETO *et al.*, 1999).

O real impacto da reinfecção pelo VHC ainda é subestimado, pelo limitado tempo de seguimento, pela indolência da sua evolução e pela lentidão das mudanças patológicas, podendo determinar a morte muito tardiamente (GRETCH *et al.*, 1995; TERRAULT & WRIGHT, 1995; MUTIMER, 1999; PATERSON *et al.*, 2000).

A falência hepática a longo prazo estabelecerá, nas próximas décadas, a necessidade de retransplantes por recorrência do VHC, o que determinará uma plethora de candidatos ocupando o lugar dos que ainda não transplantaram (GHOBRIAL *et al.*, 1999; MUTIMER, 1999). O retransplante atual pela cirrose VHC+ não tem apre-

sentado bons resultados, pois sua indicação está sendo muito tardia (GHOBRIAL *et al.*, 1999; MUTIMER, 1999).

Os tratamentos antivirais disponíveis para evitar a recorrência do VHC ainda não se mostraram efetivos, não sendo rotina e nem consenso seu uso entre os grupos transplantadores, mas preconiza-se realizar biópsia hepática ao final do primeiro ano para estabelecer quais seriam os eventuais candidatos a um tratamento mais agressivo (MARCELLIN *et al.*, 1994; MUTIMER, 1999; PRIETO *et al.*, 1999).

A doença hepática crônica pelo VHB mereceu, nos últimos anos, uma revisão nos seus conceitos quanto à indicação do TOF. O primeiro foi o estabelecimento de critérios rígidos de aceitação para transplante somente daqueles que não eram replicantes, portanto HBeAg⁻, com anti-HBe reagente. O segundo foi a possibilidade do uso de imunoglobulina anti-HBs (HBIG) no transoperatório e no pós-operatório por tempo indeterminado. Mais recentemente, o uso de lamivudina ampliou o arsenal terapêutico para o tratamento desses casos. A recidiva viral pode, assim, ser reduzida para 20% ou 30% (SAMUEL, 2001).

Constatamos que houve uma recidiva viral B⁺, com o desenvolvimento de cirrose, peritonite bacteriana espontânea (PBE) e morte por infecção. Em outros dois casos houve o desenvolvimento de cirrose com a concomitância de VHB⁺ e VHC⁺.

A doença hepática alcoólica, inicialmente considerada rara como recorrência pós-TOF, tem-se mostrado mais freqüente à medida que aumenta o tempo de seguimento e se abrandam as restrições iniciais de indicações, como a abstinência por menos de seis meses (KRON, 1994; POYNARD *et al.*, 1994; SORRELL, 1994; POYNARD *et al.*, 1999).

Não foram constatados casos de morte decorrentes de alcoolismo, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária ou hepatite crônica auto-imune no nosso estudo, o que está de acordo com os baixos índices de recorrência observados na literatura (BENHAMOU, 1994; HARRISON & McMASTER, 1994; NEUBERGER, 1994).

Devemos salientar que um dos pacientes com cirroses colestatas (CEP) apresentava colangiocarcinoma e necessitou realizar três transplantes, o primeiro por

PNF, o segundo por rejeição crônica e o terceiro por lesão da via biliar. Foi a óbito por metástases do tumor primário.

As neoplasias primárias de fígado caracterizam-se por índices elevados de recorrência a longo prazo, inversamente relacionados à rigidez dos critérios de seleção para a indicação do TOF (PICHLMAYR, WEIMANN, RINGE, 1994).

Foram diagnosticados 11 casos de tumor primário de fígado, enquadrados nos critérios rígidos de indicação (PICHLMAYR, WEIMANN, RINGE, 1994; RIMOLA, 1994), e não se observaram recidiva ou mortalidade relacionadas ao tumor.

A sobrevida de um ano em pacientes com TOF tem sido estabelecida em taxas crescentes de 75%, 80% e 85% (ASFAR *et al.*, 1996; ABBASOGLU *et al.*, 1997), mas a evolução do transplante, tornando-o rotineiro, nos anos 90, fez melhorarem ainda mais os resultados, para cerca de 90% (MUTIMER, 1999).

Nos Estados Unidos, entre 1988 e 1992, foram transplantados 171 pacientes por mês, com sobrevida de 77% em um ano e, entre 1992 e 1994, 244 pacientes por mês com sobrevida de 82% em um ano. Nos primeiros anos eram transplantados pacientes mais doentes. Com a melhora dos resultados, os pacientes começaram a chegar menos doentes para o TOF, portanto com menos riscos e eventual melhor resultado (NEUBERGER, 1999).

Pacientes com enxerto funcionando por mais de um ano seguidos por 12 a 84 meses tiveram, respectivamente, para os enxertos e pacientes, sobrevida de 60% e 74% em cinco anos (BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b). Nesses mesmos pacientes, reavaliados em 10 anos, a sobrevida foi de 67,2% e a dos seus enxertos, de 64,9%, tendo sido a causa mais importante de perda tardia do enxerto a recorrência da doença inicial, e a menos importante, a rejeição crônica (ABBASOBLU *et al.*, 1997).

O grupo de STARZL relata a experiência com 1.000 transplantes, após haver sido superada a fase inicial com a correção dos problemas e com o início da IMS com CyA e corticóides, a partir de março de 1980, com sobrevida de um ano de 74% e de cinco anos de 64% (IWATSUKI *et al.*, 1988).

PINSON *et al.* (1991) descrevem o desenvolvimento programado e a experiência incipiente de um novo centro de transplantes no Oregon - EUA, iniciado em outubro de 1988, e que no primeiro ano teve sobrevida de 80%.

Em 1993, JAMIESON *et al.* publicam a experiência consolidada de 24 anos do grupo de Calne com 782 TOF, onde se observa uma progressiva melhora nos resultados, passando de 10% até 1975 para 77% de sobrevida em um ano de 1990 a 1992.

BUSUTTIL *et al.* (1994) mostram a experiência com os primeiros 1.000 casos do *Dumont - UCLA - Transplant Center*, e comparam os 100 primeiros (1984/1986) com os 200 últimos (1991/1992), obtendo sobrevida de um ano de 73% e 88% respectivamente. Os autores enfatizam as modificações envolvendo doadores e receptores, cuidados com os pacientes e melhores recursos hospitalares.

Nossos achados de sobrevida a longo prazo são similares aos relatados pelos autores citados.

6.4 - Fatores Prognósticos e Evolução

O acompanhamento dos pacientes submetidos ao TOF pode ser associado com inúmeros eventos clínicos que ocorrem em consequência do transplante e se manifestam precoce ou tardiamente, podendo determinar aumento na morbidade, mortalidade e alterações na evolução. Muitos pacientes têm situações clínicas preexistentes que podem complicar o curso pós-operatório e acentuar novos problemas que surjam em decorrência do transplante (SORRELL, 1994).

- **Hepatopatia**

Nos dados do ELTR, relatados por NEUBERGER (1999), há uma clara associação entre a sobrevida a longo prazo e as causas da hepatopatia básica. Os pacientes transplantados por cirrose têm sobrevida de nove anos em 60% dos casos, os com insuficiência hepática aguda grave em 55% e os com neoplasias em 26%. Dentro do grupo das cirroses, as colestáticas têm melhor resultado que as de origem alcoólica ou viral.

A causa da hepatopatia não foi fator significativo em relação ao óbito nos nossos casos ($P = 0,555$), entretanto, numericamente, os pacientes com cirroses colestáticas apresentam percentuais muito menores de mortalidade que os demais, principalmente se comparados com os das cirroses virais.

- **Diabetes melito**

A história de DM é um risco para doenças cardíacas e vasculares com expectativa de vida diminuída (GILLUM, MUSSOLINO, MADANS, 1999), risco relativo de morte 3,5 vezes aumentado, piorando com a idade (LAING *et al.*, 1999a; LAING *et al.*, 1999b; BRUN *et al.*, 2000). Neste contexto a uremia acompanhada de HAS e AVC são os fatores relevantes de desencadeamento de óbito (GROSS & NEHME, 1999).

Os diabéticos tratados e acompanhados têm uma mortalidade de 8,3% em cinco anos (MERTES, 2001), mas, com o passar do tempo, a necessidade de usar mais insulina agrava as patologias vasculares (coronariana e renal) com mortalidade de 30,8% em 10 anos (TORFFVIT & AGARDH, 2000; MÜHLHAUSER *et al.*, 2000).

No grupo de DM-pré, houve o maior percentual de mortes, com $P = 0,002$, de acordo com os dados da literatura. Observamos ainda que os do grupo DM-pós apresentam uma mortalidade intermediária entre aqueles e os sem DM.

- **HAS**

HAS foi detectada em 71 pacientes (74,5%), determinando o controle terapêutico com dietas, exercícios e uso de medicamentos por períodos muito longos. A maior parte destes pacientes necessitou tratamento permanente a longo prazo. Os achados da literatura demonstram que a HAS é uma das complicações mais frequentes no pós-operatório dos transplantes de órgãos sólidos, podendo determinar, se não controlada, aumento de morbidade com acidentes cardiovasculares, cerebrovasculares e IRC (MARRONI *et al.*, 1999b; SENHOUN-DUCLOUX *et al.*, 2000; BLANCO *et al.*, 2001). Não foi constatada significância da presença ou não da HAS em relação ao óbito ($P = 0,22$).

- **Rejeição, imunossupressão e condições do enxerto**

A rejeição celular aguda é um fenômeno que ocorre no período precoce pós-TOF, em grau variável, e cada vez com menor frequência, pela melhoria progressiva e pela variedade e seletividade dos agentes imunossupressores. Nos primórdios do TOF, a rejeição era um dos eventos mais temidos na evolução do processo, determinando grande perda de enxertos e contribuindo para os maus resultados obtidos (FUNG *et al.*, 1991; CALNE, 1994; EUROPEAN FK506 MULTICENTRIC LIVER STUDY GROUP, 1994; FUNG *et al.*, 1996).

A rejeição aguda é freqüente nos primeiros 30 dias, regredindo em 80% a 90% dos casos com o tratamento convencional, não revertendo ou podendo cronicizar nos restantes, o que pode ocasionar lesões irreversíveis que embasam a indicação de reTOF (STARZL *et al.*, 1979; BALLESTA *et al.*, 1989; SHAW *et al.*, 1989a).

Diferentes protocolos de IMS usados precocemente provaram ser efetivos em evitar a rejeição crônica, impedindo assim o reTOF. Os retransplantes são complexos, com alta morbidade e mortalidade (POWELSON, 1993).

A reinstituição de altas doses de IMS no reTOF predispõe a sepse, falência multiorgânica e morte (RAMOS *et al.*, 1995; ASFAR *et al.*, 1996; LUDWIG *et al.*, 1996).

Essas complicações, que configuram agressões ao receptor e determinam instabilidade hemodinâmica e metabólica (GARCIA-VALDECASAS *et al.*, 1993; NAVASA *et al.*, 1993a) como respostas adaptativas que visam a manter a homeostasia, mobilizam insulina e glucagon e alteram o metabolismo da glicose.

Além dos fatos já citados, nas rejeições agudas utilizam-se elevadas doses de glicocorticóides, drogas implicadas em alterações do metabolismo glicídico. Nas rejeições crônicas, mudam-se os esquemas terapêuticos de IMS com diminuição das doses de CyA e glicocorticóides (WALL, 1994).

Os episódios de rejeição celular aguda ocorreram em 77,5% dos pacientes, sendo que em 13,2% por mais de duas ocasiões. No grupo DM-pré registrou-se o maior percentual de fígados sem rejeição; no sem DM, maior percentual com um episódio e o menor com dois ou mais episódios; o grupo DM-pós foi o que teve maior

percentual de dois ou mais episódios de rejeição. O estudo estatístico não demonstrou significância entre os grupos, com $P = 0,522$.

A sobrevida prolongada de enxertos e pacientes possibilita um padrão de perda tardia de enxerto que determina cuidados muito especiais na detecção precoce da rejeição crônica, antes que se torne irreversível, e a modificação da IMS no momento exato, com novos agentes, para abortar o processo (DEMETRIS *et al.*, 1992).

PAPPO *et al.* (1995) analisaram, no acompanhamento a longo prazo, a integridade estrutural dos enxertos hepáticos de 51 pacientes pós-TOF sintomáticos e comparou-a com a de pacientes assintomáticos submetidos à biópsia hepática protocolar. Encontraram alterações histopatológicas em 76% dos primeiros, compatíveis com doença viral recorrente, rejeição aguda ou crônica e colangiopatia obstrutiva, e somente em 36% dos segundos, com recorrência da doença original, colangiopatia obstrutiva e possível hepatite viral ($P = 0,002$).

No acompanhamento de pacientes estáveis a longo prazo é prudente reduzir a IMS aos mais baixos níveis que mantenham uma atividade efetiva e o mínimo de efeitos adversos, possibilitando a melhor função do enxerto, a menor incidência de complicações e a melhor qualidade de vida (ASFAR *et al.*, 1996).

A análise dos níveis de IMS (tabelas 12 e 16), considerando as doses acumulada e média de glicocorticóides e a concentração sanguínea de CyA aos 12 meses, não mostra diferenças estatísticas significantes entre os grupos, não parecendo ser fator relevante a considerar para eventuais perdas de enxerto ou mortalidade.

Tem havido um declínio na perda de enxertos por rejeição irreversível e na identificação da *vanishing bile duct syndrome* (VBDS) (LUDWIG *et al.*, 1996; JAIN *et al.*, 1999; JAIN *et al.*, 2000) cujas razões podem ser complexas mas devem estar relacionadas à IMS, pelos elevados níveis de CyA considerados como terapêuticos e à associação de outras drogas (HUBSCHER *et al.*, 1991; HUBSCHER, 1994). Essa estratégia, benéfica na diminuição dos efeitos da rejeição, pode desencadear aumento nas complicações decorrentes da IMS, como infecções, malignidade, HAS, IRC e DM (LUDWIG *et al.*, 1990; WALL, 1994; LUDWIG *et al.*, 1996; CACCAMO *et al.*, 1998).

A tendência atual é usar o imunossupressor mais potente e seletivo nas menores doses e como monoterapia, para obter o melhor resultado na IMS e os menores efeitos adversos e complicações, principalmente HAS e DM (BELLI *et al.*, 1998).

Há relatos cada vez mais freqüentes da suspensão da IMS, espontânea ou orientada, em pacientes estáveis e a longo prazo, com resultados favoráveis em inúmeros casos (REYES *et al.*, 1993; RAMOS *et al.*, 1995).

- **Insuficiência Renal**

A nefrotoxicidade relacionada às principais drogas imunossupressoras, como a CyA, determinando insuficiência renal aguda ou crônica, pela diminuição em cerca de 50% da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal em razão da vasoconstrição desencadeada por esses fármacos inibidores da calcineurina, é um dos fatos mais preocupantes para os transplantadores que acompanham os pacientes a longo prazo, por causa de aumentada morbidade e mortalidade (TAUXE *et al.*, 1991; FISHER *et al.*, 1998; VAN BUREN *et al.*, 1998; SEMHOUN-DUCLOUX *et al.*, 2000).

A disfunção renal pode ocorrer antes do transplante ou ser desencadeada pelas intercorrências do trans e do pós-TOF, como hipotensão, sepse ou transfusões sangüíneas. Há uma relação direta dos níveis sangüíneos das drogas imunossupressoras com a disfunção renal (RIMOLA *et al.*, 1987; SEMHOUN-DUCLOUX *et al.*, 2000).

Os trabalhos de SLAPAK *et al.* (1997) e FISHER *et al.* (1998) demonstraram que a evolução da função renal piora principalmente após cinco anos e tem relação com a evolução mais complicada ou associação de outras doenças, relacionando-se ainda com maior uso de CyA. Embora a CyA tenha resultado em melhor sobrevivência dos enxertos na última década, as conseqüências do dano renal no pós-transplante tardio não se modificaram (FISHER *et al.*, 1998).

A presença do DM no pré ou no pós-TOF e a etiologia viral C+ da cirrose propiciam, respectivamente, o desenvolvimento da glomeruloesclerose e de glomerulonefrites e/ou crioglobulinemia. Pacientes com elevação dos níveis de creatinina nos primeiros meses pós-TOF têm mais chances de desenvolver IRC (FISHER *et al.*, 1998; SEMHOUN-DUCLOUX *et al.*, 2000), podendo ser candidatos à hemodiálise e transplante renal no futuro (TRAIL *et al.*, 1993).

Na análise bivariada de avaliação das associações entre os fatores prognósticos e óbito, nas tabelas 11 e 12, verificamos que, com níveis elevados de creatinina, há um $P = 0,07$ e, quanto ao fator IRC, há elevada significância, com $P = 0,005$.

- **Retransplante**

Como os pacientes e os enxertos têm apresentado nos últimos anos taxas de sobrevivência que vêm melhorando constantemente, torna-se fundamental avaliar as causas tardias de perda de enxerto e de mortalidade (BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b; GHOBRIAL *et al.*, 1999; KASHYAP *et al.*, 2001b).

Nos dados do ELTR, WIESNER (1999) observou, em 22.032 pacientes transplantados, que o primeiro enxerto sobreviveu, respectivamente, 71%, 59% e 54% em um, cinco e oito anos, ao passo que, para os que retransplantaram, o segundo enxerto sobreviveu, respectivamente, em 69%, 47% e 34% dos casos. Se o reTOF ocorreu no primeiro mês após o TOF, por disfunção primária do enxerto ou trombose da artéria hepática, há pior prognóstico quando comparado com o reTOF mais tardio (NEUBERGER, 1999).

As causas mais importantes da perda de enxertos após o primeiro ano têm sido a rejeição crônica (26,2%) e a recorrência de hepatites (23,8%), mas é surpreendente a elevada incidência de trombozes arteriais tardias como causa de perda de enxerto (11,9%) e a recorrência de malignidade (9,5%). Nenhum enxerto foi perdido por rejeição aguda (BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b; ABBASOGLU *et al.*, 1997). A taxa de perda de enxertos, no segundo ano pós-TOF, é 3,4 vezes maior do que no período do segundo ao quinto ano (BÄCKMAN *et al.*, 1993a; BÄCKMAN *et al.*, 1993b), dados esses comparáveis com os nossos, pois evidenciamos maior perda a partir do segundo ano.

A necessidade de reTOF no período de 19 anos de seguimento pós-TOF (distribuídos em três épocas) dos 4.000 pacientes do grupo de Starzl (KASHYAP *et al.*, 2001a) foi de 19,4%, mais da metade realizada no primeiro mês, e com 38,5% de sobrevida nesse período. Há um nítida diminuição de indicação do reTOF por rejeição de 13,2% para 1%; de trombose da artéria hepática de 8,1% para 3,8%, conforme as épocas, mas um discreto aumento por disfunção primária do enxerto, de 4,6% para

6,0%, ao mesmo tempo em que se relaxa a aceitação de fígados de doadores mais velhos (> 50 anos), de 1,5% para 22,5%.

A análise bivariada da tabela 11 demonstra que há diferença estatística ($P = 0,099$), considerando o número de óbitos entre os com e sem necessidade de retransplante.

- **Exames laboratoriais**

SLAPAK *et al.* (1997) compararam os dados bioquímicos e histológicos de 116 pacientes com sobrevida média de 8,4 anos e mostraram que os pacientes com provas de função hepática normais tinham alterações histológicas em 46,3%, ao passo que os com alterações nas provas tinham 84% de lesões histológicas.

MOLMENTI, LEVY, JUNG (1999) avaliaram retrospectivamente os transplantados antes de 1988, com média de acompanhamento de 124 meses, dividindo-os em grupos com mais de 10 anos e com menos de 10 anos de acompanhamento, e constataram ser variável independente significativa a idade do receptor (40,5 x 46,3 anos) ($P = 0,002$), ao contrário dos nossos achados, e com sobrevida em um, cinco, 10 e 13 anos, respectivamente, de 85%, 71%, 57% e 53%, semelhante aos nossos achados. Ao discriminar as variáveis ALT, AST, FA e BT entre os grupos “longo-prazo” e “curto prazo”, aos três, seis e 12 meses, demonstraram que o grupo “longo prazo” tinha testes de função hepática significativamente melhores durante o primeiro ano.

DEMETRIS observa que, quando modificações incipientes nos ductos biliares se associam com elevação da γ -GT, esta combinação freqüentemente é uma premonição de rejeição crônica (MAZARIEGOS *et al.*, 1997).

A γ GT se localiza no fígado em toda a árvore biliar, principalmente nas células epiteliais de revestimento dos ductulos biliares. Em pacientes com doença hepatobiliar, os níveis de γ GT correlacionam-se com os da fosfatase alcalina, constituindo-se em um teste bastante sensível para indicar doença da árvore biliar (BRANDÃO & MARRONI, 2001). Os enxertos com alterações aos 12 meses freqüentemente têm achados histológicos compatíveis com rejeição e/ou hepatites e com lesões do epitélio biliar, o que pode explicar a elevação mais significativa desta enzima e a sua correlação com uma pior evolução.

Os testes de função hepática, com exceção da ALT e da AST, não são suficientes para separar os transplantados com VHC+ quanto à sua evolução para a cirrose. Aqueles com AST superior a 70 UI/l aos 12 meses tiveram evolução cirrótica em 34,8%, enquanto só 2,8% dos com ALT nestes mesmos níveis mostraram a mesma evolução. Houve correlação destas alterações e da transformação cirrótica, pois a evolução em 4 anos evidenciou sobrevida de 54% nos cirróticos e de 86% nos não cirróticos (PRIETO *et al.*, 1999).

As dosagens séricas de albumina e a concentração da protrombina são verdadeiros testes de função hepática, pois avaliam a síntese, podendo refletir, na observação da sua diminuição seqüencial, disfunção hepática (BRANDÃO & MARRONI, 2001).

Na tabela 12 os níveis séricos de albumina inferiores a 4 g/dl e a concentração de protrombina abaixo de 75%, aos 12 meses, estão relacionados com aumento da mortalidade, sendo $P = 0,001$ e $0,002$ respectivamente.

6.5 - Comparação e Análise da Evolução dos Diversos Grupos

Ao analisarmos as características gerais dos transplantados entre os diversos grupos, DM-pré, DM-pós e sem DM, verificamos que não existem diferenças quanto à idade e ao gênero, mas na HFDM ($P = 0,006$) e nas hepatopatias prévias encontramos significância. Nestas, o DM ocorre com pouca freqüência nas cirroses colestáticas ($P = 0,015$) e, o contrário, na cirrose relacionada ao vírus da hepatite C ($P = 0,036$) (SHERLOCK, 1993; PRIETO *et al.*, 1999; MUTIMER, 1999; ZEIN *et al.*, 2000).

HAS não foi um fator de diferença relevante entre os diversos grupos ($P = 0,433$), mesmo sendo numericamente mais freqüente nos grupos DM-pré e DM-pós. Poderíamos tentar relacioná-la com a maior freqüência de pacientes urêmicos e com IRC nestes grupos, concorrendo para um maior número de eventos.

Da média de valores séricos de creatinina normal no pré-TOF houve uma distribuição nos três grupos com discreta elevação dos níveis no grupo DM-pré

($P = 0,169$) e um incremento de 57% na média da creatinina aos 12 meses, mais acentuado no grupo DM-pós (70%), seguido pelo sem DM (64%) e pelo DM-pré (20%), sem significância estatística ($P = 0,319$).

Ao analisarmos a ocorrência de IRC, constatamos que o rim está preservado em 50% dos sem DM, mas com 33,3% de IRC moderada/grave, ao contrário dos DM-pós com somente 22,2% de rins preservados e 55,6% de IRC moderada/grave; o grupo DM-pré tem 23,1% de rins preservados e 38,5% de IRC moderada/grave ($P = 0,058$).

TRAIL *et al.* (1993), analisando a evolução dos diabéticos, comparados aos não diabéticos, observaram resultados iguais nos dois grupos, mas aos 12 meses a creatinina e o nitrogênio uréico estavam mais elevados no grupo DM ($P < 0,05$) e houve maior incidência de infecções menores. Alguns, com DM tipo I (3/5), foram submetidos ao transplante renal pela nefropatia que evoluiu e pela toxicidade da CyA.

No modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox), as medidas de associação ajustadas nas relações entre IRC e óbito encontramos um RR = 2,6 para o intervalo de confiança de 90%, com $P = 0,108$, indicando que a disfunção renal é um fator independente de força moderada no desencadear do evento.

Devemos salientar que, na condição de presença de vírus pós-TOF, o grupo DM-pós é o que tem maior percentual de positividade viral, mesmo não havendo significância ($P = 0,502$). O grupo com maior percentual de casos livres de vírus foi o dos sem DM. Na análise bivariada para a avaliação da associação entre fatores prognósticos e óbito (tabela 11) há uma tendência com $P = 0,06$.

No modelo de Cox encontramos um RR = 1,3 do vírus pós-TOF em relação ao óbito, com $P = 0,628$, não se mostrando como fator independente para o evento.

Ao analisarmos as condições do enxerto aos 12 meses, verificamos que a maioria dos fígados dos pacientes do grupo DM-pré é normal e tem o menor percentual de achados de rejeição, diametralmente oposto aos achados do DM-pós, estando o grupo sem DM numa faixa intermediária entre os dois ($P = 0,126$), mas salientando o grupo DM-pós como tendo piores condições de enxerto. Esta observação está de acordo com os achados laboratoriais dos três grupos onde o DM-pós tem um

comportamento pior, com médias mais elevadas de AST, ALT e γ GT, e a albumina com média mais baixa ($P < 0,05$). Há uma tendência de a contagem de plaquetas ser menor no grupo DM-pós, o que poderia ser compatível com alterações histológicas mais acentuadas e recorrência viral C+ mais freqüente (PRIETO *et al.*, 1998; PRIETO *et al.*, 1999).

A avaliação da associação entre as condições do enxerto aos 12 meses e o óbito a longo prazo não mostra significância ($P = 0,18$), mas ela aparece quando constatamos os valores de AST, γ GT, protrombina e albumina, todos com $P < 0,05$, e a contagem de plaquetas com tendência à significância ($P = 0,053$).

A observação das chamadas provas de função hepática nos três grupos em estudo evidencia que os pacientes com DM-pós apresentam, aos 12 meses, as médias da AST, ALT, γ GT mais elevadas que as dos dois outros e que a albumina tem média menor, sendo todas significantes, com $P < 0,05$. A análise bivariada que associa estes fatores com o óbito demonstra que todos eles, com exceção da ALT, mostram nível de significância com $P < 0,05$. Na consideração da análise multivariada do modelo de Cox, a γ GT com níveis superiores a 400 UI/l aos 12 meses, tem um RR = 2,7 em um intervalo de confiança de 90%, com $P = 0,123$, podendo ser considerada como moderado fator de risco independente para o óbito.

As alterações das provas de função hepática aos 12 meses, correlacionadas com as condições do enxerto, a rejeição e a recorrência viral neste mesmo período permitem inferir que os fígados dos pacientes com DM-pós encontram-se em piores condições funcionais, pois mais sujeitos às agressões dos vírus e da IMS, tendo maior taxa de reTOF (tabelas 13, 14 e 15).

Os achados da tabela 16, relacionados à IMS, não se mostram significantes quanto à distribuição nos três grupos da concentração sanguínea da CyA e das doses média e acumulada de corticóides aos 12 meses.

O grupo DM-pós é o que apresenta maior concentração sanguínea de CyA e maiores doses média e acumulada de corticóides, o que pode estar relacionado com o maior número de dois ou mais episódios de rejeição, maior número de enxertos com características de rejeição aos 12 meses e menor número de enxertos normais aos 12 meses.

6.6 - *Status Diabeticus* e Evolução Pós-TOF

O DM-pós é um dos problemas mais importantes no acompanhamento a longo prazo e tem sido subestimado, pois impõe uma carga adicional aos transplantados e ameaça a sua evolução, acarretando mais altos riscos de complicações do enxerto e de morte. Por outro lado, muitas observações são feitas considerando períodos de tempo muito curtos (DUBERNARD & FREI, 2001).

Na população transplantada, o DM tem um risco mais elevado, pois, além de ser um fator independente para morbidade e mortalidade para doenças cardiovasculares, há o risco do próprio TOF de aumento destas doenças (VIBERTI, 2001).

O DM-pós tem características semelhantes às do DM II, necessitando insulina e, eventualmente, podendo ser controlado com dieta e drogas orais. Pode ter características de uma desordem progressiva, requerendo tratamentos sucessivamente mais intensos, com dependência de insulina a longo prazo e com complicações micro e macrovasculares, podendo se assemelhar ao DM I (DUBERNARD & FREI, 2001; VIBERTI, 2001).

Torna-se fundamental o reconhecimento das alterações do metabolismo da glicose para o início de uma atitude terapêutica precoce, tentando identificar fatores prospectivos de risco que, contornados ou tratados, reduzirão os riscos de complicações (DUBERNARD & FREI, 2001). Em pacientes com DM II, o dano tecidual já existe no momento do diagnóstico, com percentuais variados de complicações (VIBERTI, 2001).

A maioria dos casos de DM ocorre nos primeiros três meses pós-TOF; na série de Margarit com 84 pacientes, se desenvolveu em 7% no primeiro mês e no primeiro ano 33% do grupo tinha DM (REISÆRT & HARTMANN, 2001).

Muitos estudos não diferenciam adequadamente o DM-pré do DM-pós, entretanto, mesmo tendo este último um aumento da prevalência de infecções de até três vezes, parecem ter o mesmo risco (MARKELL, 2001).

O DM-pós tem sido valorizado pelas complicações micro e macrovasculares após o transplante de órgãos sólidos, cuja frequência aumentada tem sido atribuída ao uso de IMS, com elevação da morbidade e mortalidade, sendo recomenda-

do baixar a imunossupressão para diminuir essa ocorrência (FERNANDEZ *et al.*, 1999). Os inibidores da calcineurina são diabetogênicos e potencializados pelo uso associado de corticóides. O tacrolimus é considerado como um fator de risco independente para DM-pós (WEIR, 2001).

BLANCO *et al.* (2001) consideram que o risco para o desenvolvimento de DM-pós é ter DM-pré e que os pacientes com DM não apresentam maior risco que os outros no pós-operatório, tendo, inclusive, melhor prognóstico e melhor sobrevida atuarial que os sem DM no pré-TOF.

STEINMÜLLER *et al.* (2001) referem que 55% dos pacientes com DM-pré tipo II não mais o têm no pós-TOF e que sua sobrevida e curva atuarial são muito melhores que as dos outros em cinco anos.

Existem subpopulações de diabéticos difíceis de identificar, que podem ter aumento de risco para morbidade e mortalidade no pós-TOF, tornando heterogêneas as análises de resultados de séries diferentes (quadro 1) (HAYDON & NEUBERGER, 2001).

Nossos resultados são semelhantes aos desses autores quanto à sobrevida e um pouco diversos quanto às causas de óbitos, um pouco menores por IMS e maiores por outras causas, a maioria destas por doenças com conotação cardiovascular e renal.

A análise bivariada das tabelas 11 e 12 não mostra significância estatística para os fatores etiológico e rejeição ($P > 0,05$), mas evidencia que há tendência ($P = 0,06$) para a recorrência viral, significância ($P = 0,005$) para IRC e tendência para a creatinina mais elevada ($P = 0,07$), estas no grupo de outras causas não preditivas ou pouco freqüentes.

Em nosso estudo, os pacientes com maiores alterações laboratoriais e DM-pós eram os que apresentavam maior percentual de alterações histológicas (tabela 14).

A necessidade do reTOF foi mostrada na tabela 14, onde observamos uma diferente distribuição nos três grupos, com menor percentual de reTOF no grupo DM-pré, o que apresenta o enxerto em melhores condições aos 12 meses com menor taxa de rejeição.

Há associação do reTOF com fatores prognósticos e óbito ($P = 0,099$) evidenciada na tabela 13, porém o $RR = 1,3$ observado no modelo de Cox, com $P = 0,615$, não autoriza que se valorize o reTOF como fator independente.

Na distribuição geral dos eventos no grupo DM-pré, não há mortes por rejeição, há pouca recorrência viral e maior mortalidade por uremia e AVC; nos grupos DM-pós e sem DM, a maioria dos pacientes apresenta recorrência viral ou rejeição como causas de morte.

A evolução dos casos de DM-pré comparada com a dos sem DM mostra que os primeiros têm uma evolução inicial igual ou melhor, com o fígado ao final do primeiro ano em melhores condições, com menos episódios de rejeição e com menor necessidade de reTOF.

Ao considerarmos os pacientes com DM-pós, verificamos que têm maior presença de vírus no pós-TOF, maior frequência de alterações hepáticas ao final do primeiro ano, maior percentual de disfunção renal moderada ou grave, maior necessidade de reTOF e que as enzimas e a albumina avaliadas ao final do primeiro ano estão piores. Este grupo mostra-se desde o início como tendo uma evolução pior que a dos outros dois.

Ao analisarmos as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (figura 2) para os pacientes sem e com DM, observamos que os com DM-pós mostram uma evolução descendente progressiva da curva mais precocemente que os outros dois grupos. Os com DM-pré mostram uma curva estável até os 42 meses, quando iniciam uma curva descendente progressiva semelhante à dos DM-pós, ultrapassando-a e piorando aos 80 meses e igualando-se novamente aos 120 meses, com percentual de sobrevida de 50% ao final da observação.

A curva dos sem DM mostra-se estável, com discreto decréscimo e, aos 132 meses, há sobrevida de cerca de 80%.

A comparação da curva de Kaplan-Meier (figura2) com a do grupo de pacientes de BLANCO *et al.* (2001) é muito interessante e paradoxal.

Na observação de BLANCO *et al.* (2001), os pacientes sem DM são os que têm piores resultados, com sobrevida de um, três e cinco anos de 77%, de 74% e de 71%, respectivamente, ao passo que os com DM-pré, necessitando de tratamento com

insulina ou hipoglicemiantes orais, sobrevivem em 100% nesses três períodos. Não há uma explicação lógica para tais achados, diametralmente opostos aos que se encontram na literatura.

No nosso material, o percentual de óbitos no final da observação, analisando os três grupos, mostra diferença significativa ($P = 0,009$), com maior mortalidade no grupo DM-pré. O tempo médio de sobrevivência nos três grupos tem diferença significativa, com $P = 0,034$, e a densidade de ocorrência de óbito é de 5,95 no DM-pré, de 4,83 no DM-pós e de 1,63 no sem DM, com $P = 0,009$.

A análise multivariada utilizando o modelo de regressão de azares proporcionais (modelo de Cox) onde se descrevem as medidas de associação ajustadas nas relações de diversos fatores e óbito, entre pacientes transplantados sem e com DM a longo prazo, demonstra que a presença de DM-pré é o fator de risco independente, de mau prognóstico, mais importante para o evento, apresentando um RR de magnitude moderada ($RR = 3,1$ e $P = 0,034$). Igualmente a IRC (moderada/grave) e a γ GT acima de 400 UI/l apresentam RR de magnitude moderada ($RR = 2,6$ com $P = 0,108$; $RR = 2,7$ com $P = 0,123$, respectivamente) as quais, no entanto, não revelam a significância estatística clássica. Isto não nos possibilita descartar a importância dos seus efeitos, mas aponta na direção de uma relação que deve ser melhor investigada.

Os fatores reTOF e vírus pós-TOF não se mostraram poderosos o suficiente como risco independente para o evento, ambos com RR de 1,3, e $P > 0,10$.

Mesmo que no modelo de Cox tenhamos considerado intervalos de confiança de 90% para as estimativas de risco relativo, devemos ter presente que, para a análise de fatores biológicos predisponentes para o desenvolvimento dos eventos, as variáveis que mostram um $P < 0,20$ podem ser incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para determinar que fatores são independentemente associados com o evento (BLANCO *et al.*, 2001).

O TOF é um tratamento salva-vidas para pacientes selecionados com uma variedade de doenças hepáticas terminais, e a finalidade de fazê-los retornar à condição anterior de atividade é a medida do sucesso.

A identificação da própria imagem, a percepção do seu estado de saúde e a possibilidade de voltar a exercer funções semelhantes às anteriores são elementos essenciais geradores da força que move a recuperação.

O TOF determina uma melhora importante na qualidade de vida ao final do primeiro ano, observando-se um significativo incremento cognitivo e psicomotor, que ocorre precocemente, ao redor do terceiro mês pós-TOF.

Pode haver uma queda no rendimento no trabalho, precoce após o TOF, mas com recuperação progressiva, assim que diminuem as interferências das queixas de saúde na vida diária ou nas atividades funcionais e laborais. A qualidade do trabalho melhora, juntamente com a redução do absenteísmo, principalmente no segundo ano, e com a manutenção sustentada em alto nível nos anos subseqüentes.

Qualidade de vida, recuperação funcional a longo prazo, ajustamento psicossocial do paciente e de seus familiares são elementos que estão no momento sendo avaliados de maneira crítica, podendo ser essenciais na determinação de indicações do TOF e de identificação e valorização de fatores prognósticos, visando diminuir o impacto social dos custos deste processo.

Na esteira destes acontecimentos muitos pacientes se tornam vítimas da sua nova situação de bem estar. Apesar de estarem saudáveis, não conseguem trabalho, ou são rejeitados pelos seus seguros de saúde, que não lhes dão cobertura, pois sempre fica a presunção de eventuais prejuízos futuros.

Os resultados atuais do Transplante Ortotópico de Fígado são tais que nenhum paciente pode morrer de doença hepática sem que o transplante seja considerado por ele ou por seu médico (NEUBERGER & SHORROCK, 1994), mesmo em presença de eventuais patologias que possam piorar a evolução a longo prazo, como o diabetes melito, conforme a hipótese formulada no início destas observações.

7 - CONCLUSÕES

7 - CONCLUSÕES

Com base nestas observações de 98 pacientes submetidos ao TOF, com enxerto sobrevivendo mais de um ano, podemos estabelecer as conclusões abaixo.

- Os pacientes do grupo DM-pré apresentam pior evolução a longo prazo que os do sem DM.
- Os pacientes do grupo DM-pós apresentam evolução a longo prazo semelhante à do DM-pré.
- Os pacientes do grupo sem DM apresentam melhor evolução a longo prazo que os outros dois.
- O tempo médio de sobrevida foi de $93,8 \pm 29,0$ meses, e a mediana, de 103 meses (P25:94; P75:112).
- Os percentuais e a curva de sobrevida condicional a longo prazo indicam que 94% estão vivos aos 36 meses; 84% aos 60 meses; 77% aos 96 meses e 67% aos 132 meses.
- O tempo médio de sobrevida do grupo sem DM foi significativamente maior que o dos outros grupos.
- A densidade de ocorrência de óbito no grupo sem DM foi significativamente inferior à dos outros grupos.
- As curvas de sobrevida condicional a longo prazo indicam que, a partir de 36 meses, há acentuada diminuição dos percentuais de sobrevivência dos grupos DM-pré e DM-pós.
- Os pacientes com cirroses colestatías apresentam menor ocorrência de DM-pré e DM-pós.
- Os pacientes com cirrose VHC+ apresentam maior ocorrência de DM-pré e DM-pós.

- A HFDM mostrou-se significativa como fator prognóstico de aparecimento de DM.
- A insuficiência renal crônica moderada/grave é um fator prognóstico de pior evolução.
- Os pacientes com provas de função hepática alterados aos 12 meses (AST, γ GT, albumina e protrombina) tem pior evolução.
- Os pacientes do gênero masculino apresentam maior mortalidade.
- Os pacientes com marcadores sorológicos virais B e/ou C apresentam maior mortalidade.
- Os pacientes submetidos a retransplante têm maior mortalidade.
- Os pacientes do grupo DM-pós apresentam aos 12 meses maior proporção de provas de função hepática alteradas, menor quantidade de enxerto normais, maior número de caso com marcadores virais positivos, maior proporção de IRC moderada/grave, usam maior quantidade de imunossupressores e apresentam tempo médio de sobrevida menor e densidade de óbito maior que os sem DM.
- A presença de DM-pré, a dosagem de γ GT acima de 400 UI/l aos 12 meses e o desenvolvimento de IRC são fatores de risco independentes para a ocorrência de óbito.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASOGLU O.; MARLON L.; BRKIC B. B.; TESTA, G.; JEYARAJAH, D. R.; GOLDSTEIN, R. M.; HUSBERG, B. S.; CONWA, T. A.; KLINTMALM, G. B. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss 1. **Transplantation**, v. 64, n. 12, p. 1801-1807, 1997.
- ADAM, R.; CAILLIEZ, V.; MAJNO, P.; KARAM, V.; McMASTER, P.; CAINE, R. Y.; O'GRADY, J.; PICHLMAYR, R.; NEUHAUS, P.; OTTE, J. B.; HOECKERSTEDT, K.; BISMUTH, H. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: european liver transplantation study. **Lancet**, v. 356, n. 9230, p. 621-627, 2000.
- ADAMS P. C., GHENT C. N.; GRANT, D. R.; WALL W. Employment After Liver Transplantation. **Hepatology**, v 21, n 1, p. 140-144, 1995.
- ALAVI, I. A.; SHARMA, B. K.; PILLAY, V. K. G. Steroid-induced diabetic ketoacidosis. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 262, n. 1, p. 15-23, 1971.
- ALLISSON, M. E. D.; WREGHITT, T.; PALMER, C. R.; ALEXANDER, G. J. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. **Journal of Hepatology**, v. 21, n. 6, p. 1135-1139, 1994.
- ALTMAN, D. G. **Practical statistics for medical research**. London: Chapman & Hall/CRC, 1991. p. 611.
- ANDERSSON, A.; BORG, H.; HALLBERG, A.; HELLERSTROM, C.; SANDLER, S.; SCHNELL, A. Long-term effects of cyclosporin A on cultured mouse pancreatic islets. **Diabetologia**, v.27, n. 1, p. 66-69, 1984. Supplement.
- ARNER, P.; GUNNARSSON, R.; BLOMDHAL, S.; GROTH, C. G. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal - transplant recipients receiving high-dose corticosteroids therapy. **Diabetes Care**, v. 6, n. 1, p. 23-35, 1983.

- ASCHER, N.; LAKE, J.; EMOND, J.; ROBERTS, J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. **Hepatology**, v. 20, n. 4, p. 24s-27s, 1994. Part 2.
- ASFAR, S.; METRAKOS, P.; FRYER, J.; VERRAN, D.; GHENT, C.; GRANT, D.; BLOCH, M.; BURNS, P.; WALL, W. An analysis of late deaths after liver transplantation. **Transplantation**, v. 61, n. 9, p. 1377-1381, 1996.
- ASSAN, R.; LARGER, E.; SAMUEL, D.; SALIBA, F.; CASTAING, D.; BISMUTH, H. Prevalence of diabetes mellitus in liver transplant patients. **Journal of Hepatology**, v. 18, p. S 70, 1993.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS - Centros Transplantadores Cadastrados Ativos. **Registro Brasileiro de Transplantes**, v.5, n. 4, 1999.
- BÄCKMAN L.; GIBBS, J.; LEVY, M.; McMILLAN, R.; HOLMAN, M.; HUSBERG, B.; GOLDSTEIN, R.; GONWA, T. A.; KLINTMALM, G. Causes of late graft loss after liver transplantation. **Transplantation**, v. 55, n. 5, p.1078-1082, 1993a.
- BÄCKMAN, L.; GIBBS, J.; LEVY, M.; HOLMAN, M.; HUSBERG, H.; GOLDSTEIN, R.; GONWA, T. A.; KLINTMALM, G. Late graft loss after liver transplantation: a study of 434 consecutive patients. **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 1, p. 1111-1112, 1993b. Part 2.
- BAID, S.; COSIMI, A. B.; LIN FARREL, M.; SCHOENFELD, D. A.; FENG, S.; CHUNG, R. T.; TOLKOFF-RUBIN, N.; PASCUAL, M. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipient: risk factors, temporal relationships with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. **Transplantation**, v. 72, n. 6, p. 1066-1072, 2001.
- BALLESTA, A.; CASTILLO, R.; ELENA, M.; FUSTER, J.; GARCIA-VALDECASAS, J. C.; GRANDE, L.; MAS, A.; PERA, C.; PLANELLA, V. L.; RIMOLA, A.; RODÉS, J.; TAURA, A.; VISA, J. Primeros resultados de un programa de transplante hepático. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 12, n. 4, p. 38-43, 1989. Grupo de Transplante Hepático del Hospital Clinic I Provincial de Barcelona.
- BELLE, S. H.; DETRE, K. M. - Report from the Pitt-UNOS liver transplant registry. **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 1, p. 1137-1142, 1993.

- BELLI L. S.; DE CARLIS, L.; RONDINARA, G.; ALBERTI, A. B.; BELLATI, C.; DE GASPERI, A.; FORTI, D.; IDEO, G. Early Cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-year follow-up of a prospective, randomized trial. **Hepatology**, v. 27, n. 6, p. 1524-1529, 1998.
- BENHAMOU, J. P. - Indications for liver transplantation in primary biliary cirrhosis. **Hepatology**, v. 20, n. 1, p. 11S-13S, 1994. Part 2.
- BERENQUER, M.; PRIETO, M.; CORDOBA, J.; RAYON, J. M.; CARRASCO, D.; OLASO, V.; SAN-JUAN, F.; GOBERNADO, M.; MIR, J.; BERENQUER, J. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. **Journal of Hepatology**, v. 28, n. 5, p. 756-763, 1998.
- BERENQUER, M.; FERREL, L.; WATSON, J.; PRIETO, M.; KIM, M.; RAYON, M.; CORDOBA, J.; HEROLA, A.; ACHER, N.; MIR, J.; BERENQUER, J.; WRIGHT, T. L. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. **Journal of Hepatology**, v. 32, n. 4, p. 673-684, 2000.
- BIGAM, D. L.; PENNINGTON, J. J.; CARPENTIER, A.; WANLESS, I. R.; HEMMING, A. W.; CROXFORD, R.; GREIG, P. D.; LILLY, L. B.; HATHCOTE, J. E.; LEVY, G. A.; CATRAL, M. S. Hepatitis C - Related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. **Hepatology**, v. 32, n. 1, p. 87-90, 2000.
- BIZOLLON, T., DUCERF, C.; TREPO, C.; MUTIMER, D. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. **Gut**, v. 44, n. 4, p. 575-578, 1999.
- BLAKOLMER, K.; JAIN, A.; RUPPERT, K.; GRAY, E.; DUQUESNOY, R.; MURASE, N.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J.; DEMETRIS, A. J. Chronic liver allograft rejection in a population treated primarily with tacrolimus as baseline immunosuppression: long-term follow-up and evaluation of features for histopathological staging. **Transplantation**, v. 69, n. 11, p. 2330-2336, 2000.
- BLANCO, J. J., HERRERO, J. I.; QUIROGA, J.; SANGRO, B.; GOMEZ-MANERO, N.; PARDO, F.; CIENFUEGOS, J. A.; PRIETO, J. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: midterm results, survival, and adverse events. **Liver Transplantation**, v. 7, n. 3, p. 226-233, 2001.

- BRADLEY B. A.; GILKS W. R.; GORE S. M., et al. A preliminary analysis of late renal allograft failure. In: Terasaki PI, ed, **Clinical transplants** 1989. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1990:175.
- BRANDÃO, A. B. M.; MARRONI, C. A. Transplante hepático em pacientes AgHBs positivo: estado atual. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**, v. 37, n. 4, p. 265-270, 1993.
- BRANDÃO, A. M. B.; MARRONI, C. A. Testes de função hepática. IN: MATTOS, A. A.; DANTAS, W. **Compêndio de hepatologia**. 2ª ed. São Paulo: Fundo Editorial Byk, 2001. Cap. 2, p. 35.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Assistência e Promoção à Saúde. Coordenação de Doenças Crônico-Degenerativas. **Manual de Diabetes**. 2ª ed. Brasília, 1993.
- BRUN, E.; NELSON, R. G.; BENNETT, P. H.; IMPERATORE, G.; ZOPPINI, G.; VERLATO, G.; MUGGEO, M. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 23, n. 8, p. 1119-1123, 2000.
- BRUNO, R. M.; GROSS, J. L. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis. A 3.6-year follow-up study. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 14, n. 5, p. 266-271, 2000.
- BURCKART, G.; VENKATARAMANAN, R.; PTACHCINSKI, R. Cyclosporine. In: TAYLOR, W. (Ed.). **Therapeutic drug monitoring as the basis for individualizing drug therapy**. Texas: Abbott, 1985. P. 339-351.
- BUSUTTIL, R. W.; SHAKED, A.; MILLIS, J. M.; JURIM, O.; COLQUHOUN, S. D.; SHACKLETON, C. R.; NUESSE, B. J.; CSETE, M.; GOLDSTEIN, L. I.; McDIARMID, S. V. One thousand liver transplants - the lessons learned. **Annals of Surgery**, v. 219, n. 5, p. 490-499, 1994.
- CACCAMO, L., ROSSI, G.; GRIDELLI, B.; MAGGI, U.; REGGIANI, P.; COLLEDAN, M.; FASSATI, L. R. High-rate hepatitis and low-rate rejection induced late morbidity and mortality in long-term follow-up after liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 30, n. 5, p. 1828-1829, 1998.

- CAHILL, JR.; G. F. Diabetes mellitus, distúrbios do metabolismo dos carboidratos. In: WYNGAARDEN, J. B. (Ed.). **Tratado de Medicina Interna**. 16ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1984. v. 1, cap 145.1, p. 1067-1086.
- CALNE, R. Liver transplantation. The Cambridge- King's College Hospital Experience. 2ª th. New York: Grune & Stratton, 1987. 571 p.
- CALNE, R. Y. - Immunosuppression in liver transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 17, p. 1154-1155, 1994. Editorial.
- CANTISANI, G. P. G.; MARRONI, C. A.; BRANDÃO, A. B. M.; ZANOTELLI, M. L. Transplante hepático. In: Bonamigo, T. P. et al. **Condutas Cirúrgicas**. Porto Alegre: FFFCMPA/ISCOMPA, 1993. cap. 35, p. 473-485.
- CAO, S.; COX, K.; ESQUIVEL, C. A.; BERQUIST, W.; CONCEPCION, W.; OJOGHO, A.; MONGE, H.; KRAMS, S.; MARTINEZ, O.; SO, O. Posttransplant lymphoproliferative disorders and gastrointestinal manifestations of epstein-barr vírus infection in children following liver transplantation. **Transplantation**, v. 66, n. 7, p. 851-856, 1998.
- CASTELLS, A.; SALMERÓN, J. M.; NAVASA, M.; RIMOLA, A.; SALÓ, J.; ANDREU, H.; MAS, A.; RODÉS, J. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. **Gastroenterology**, v. 105, n 2, p.532-538, 1993.
- CHAN, P; CHAPMAN, J. R.; MORRIS, P. J. Glycosuria: an index of cyclosporine nephrotoxicity. **Transplantation Proceedings**, v. 19, n. 1, p. 1780, 1987. Part 2.
- CHILCOTT, J. B.; WHITBY, S. M.; MOORE, R. Clinical impact and health economic consequences of posttransplant type 2 diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. S32-S39, 2001. Supplement.
- CONN, H. O.; ATTERBURY, C. E. Cirrhosis. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E. R. (Eds). **Disease of the Liver**. Philadelphia: Lippincott, 1987. Cap 20, p. 725-864.
- CUERVAS-MONS, V.; MARTINEZ, J. A.; DEKKER, A.; STARZL, T. E.; VAN THIEL, D. H. Adult liver transplantation : an analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. **Hepatology**, v. 6, n. 3, p. 495-501, 1986.
- DAVID, D. S.; CHEIGH, J.; BRAUN, D. W.; FOTINO, M.; STENZEL, K. H.; RUBIN, A. L. HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. **Journal of the American Medical Association**, v. 243, n. 6, p. 532-533, 1980.
- DAVIES, M. Immunosuppressive drugs. In: NEUBERGER, J.; LUCEY, M. R. (Eds.). **Liver Transplantation: practice and management**. London: BMJ, 1994. Cap. 11, p. 190-209.

- DE CARLIS, L.; SLIM, A. O.; GIACOMONI, A.; DIBENEDETTO, F.; PIROTTA, V. LAUTERIO, A.; SAMMARTINO, C.; RONDINARA, G. F.; FORTI, D. Liver transplantation: indications and results over a 15 - year experience. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 1-2, p. 1411-1413, 2001.
- DECODE STUDY GROUP ON BEHALF OF THE EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. **The Lancet**, v. 354, n. 9179, p. 617-621, 1999.
- De GROEN, P. C. Cyclosporine: a review and its specific use in liver transplantation. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 64, n. 6, p. 680-689, 1989.
- De La PENA, A.; HERRERO, J. I.; SANGRO, B.; PARDO, F.; HERNANDEZ, J. L.; ALVAREZ CIENFUEGOS, J.; QUIROGA, J.; PRIETO, J. Liver transplantation in cirrhotic patients over 60 years of age. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 90, n. 1, p. 3-14, 1998.
- DEL VECCHIO-BLANCO, C.; GENTILE, S.; MARMO, R.; CARBONE, L.; COLTORTI, M. Alterations in glucose metabolism in chronic liver disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v. 8, n. 1, p. 29-36, 1990.
- DEMETRIS, A. J.; FUNG, J. J.; TODO, S.; McCAULEY, J.; JAIN, A.; TAKAYA, S.; ALESSIANI, M.; ABU-ELMAGD, K.; VAN THIEL, D. H.; STARZL, T. E. Conversion of liver allograft recipients from cyclosporin to FK 506 immunosuppressive therapy: a clinicopathologic study of 95 patients. **Transplantation**, v. 53, n. 5, p. 1056-1062, 1992.
- DREWE, J.; BEGLINGER, C.; KISSEL, T. The absorption site of cyclosporin in the human gastrointestinal tract. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 1, p. 39-43, 1992.
- DRIES, V.; VON BOTH, I.; MULLER, M.; GERKEN, G.; SCHIRMACHER, P.; ODENTHAL, M.; BARTENSCHLAGER, R.; DREBBER, U.; MEYER zun BUSCHENFELD, K. H.; DIENES, H. P. Detection of hepatitis C virus in paraffin - embedded liver biopsies of patients negatives for viral RNA in serum. **Hepatology**, v. 29, n. 1, p. 223-229, 1999.

- DRIVSHOLM, T.; IBSEN, H.; SCHROLL, M.; DAVIDSEN, M.; BORCH-JOHNSEN, K. Increasing prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among 60-year-old Danes. **Diabetic Medicine**, v. 18, n. 2, p. 126-132, 2001.
- DUBERNARD, J. M.; FREI, U. Introduction. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. S1-S2, 2001. Supplement.
- EKSTRAND, A. V.; ERIKSSON, J. G.; GRÜNHAGEN-RISKA, C.; AHONEN, P. J.; GROOP, L. C. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. **Transplantation**, v. 53, n. 3, p. 563-569, 1992.
- EL-KEBBI, E.; ZIEMER, D. C.; COOK, C. B.; MILLER, C. D.; GALLINA, D. L.; PHILIPS, L. S. Comorbidity and glycemic control in patients with Type 2 diabetes. **Archives of Internal Medicine**, v. 161, n. 10, p. 1295-1300, 2001.
- EL-ASHMAWY, L.; HASSANOIN, T.; CAVALER, J. S.; VAN THIEL, D. H. Prevalence of hepatitis C virus antibody in a liver transplantation population. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 37, n. 7, p. 1110-1115, 1992.
- EMRE, S.; MOR, E.; SCHWARTZ, M. E.; KATZ, E.; ACARLI, K.; FUKUZAWA, K.; MILLER, C. M. Liver transplantation in patients beyond age 60. **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 1, p. 1075-1076, 1993. Part 2.
- EUROPEAN FK 506 MULTICENTER LIVER STUDY GROUP. - Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and Cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. **Lancet**, v. 344, n. 8920, p. 423-428, 1994.
- FÉRAY, C.; SAMUEL, D.; THIERS, V.; GIGOU, M.; PICHON, F.; BISMUTH, A.; REYNES, M.; MAISONNEUVE, P.; BISMUTH, H.; BRECHOT, C. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 89, n. 4, p. 1361-1365, 1992.
- FERNANDEZ, L. A.; LEHMANN, R.; LUZI, L.; BATTEZZATTI, A.; ANGELICO, M. C.; RICORDI, C.; TZAKIS, A.; ALEJANDRO, R. The effects of maintenance doses of FK506 versus cyclosporin a on glucose and lipid metabolism after orthotopic liver transplantation. **Transplantation**, v. 68, n. 10, p. 1532-1541, 1999.
- FILIPPONI, F.; RONCELLA, M.; BOGGI, U.; PIETRABISSA, A.; ROMAGNOLI, J.; URBANI, L.; BIANCOFIORE, G.; MOSCA, F. Liver transplantation in recipients over 60. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 1-2, p. 1465-1466, 2001.

- FISHER N. C.; NIGHTINGALE, P. G.; GUNSON, B. K.; LIPKIN, C. W.; NEUBERGER, J. M. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. **Transplantation**, v. 66, n. 1, p. 59-66, 1998.
- FLORKOWSKI, C. M.; SCOTT, R. S.; COOPE, P. A.; MOIR, C. L. Predictors of mortality from Type 2 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand; a ten-year cohort study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 53, n. 2, p. 113-120, 2001.
- FUNG, J.; ABU-ELMAGD, K.; JAIN, A.; GORDON, R.; TZAKIS, A.; TODO, S.; TAKAYA, S.; ALESSIANI, M.; DEMETRIS, A.; BRONSTER, O. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 6, p. 2977-2983, 1991.
- FUNG, J. J.; ELIASZIW, M.; TODO, S.; JAIN, A.; DEMETRIS, A. J.; McMICHAEL, J. P.; STARZL, T. E.; MEIER, P.; DONNER, A. A The Pittsburgh randomized trial of tacrolimus compared to cyclosporine for hepatic transplantation. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 183, n. 2, p. 117-125, 1996.
- GANE, E. J.; PORTMAN, B. C.; NAOUMOV, N.V.; SMITH, H. M.; UNDERHILL, J. A.; DONALDSON, P. T.; MAERTENS, G.; WILLIAMS, R. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 3, p. 815-820, 1996.
- GARCIA-VALDECASAS, J. C.; RULL, R.; ANGÁS, J.; LACY, A. M.; BALUST, J.; GRANDE, L.; BELTRAN, J.; FUSTER, J.; RIMOLA, A.; CLARIÁ, J.; VISA, J. Prostaglandin metabolism and hemodynamic alterations during human liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 2, p. 1861-1862, 1993.
- GARVIN, P. J.; NIEHOFF, M.; STAGGENBORG, J. Cyclosporine's effect on canine pancreatic endocrine function. **Transplantation**, v. 45, n. 6, p. 1027-1031, 1988.
- GATLING, W.; GUZDER, R. N.; TURNBULL, J. C.; BUDD, S.; MULLE, M. A. The poole diabetes study: how many cases of Type 2 diabetes are diagnosed each year during normal health care in a defined community? **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 53, n. 2, p. 107-112, 2001.
- GENUTH, S. Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus. **Medical Clinics of North America**, v. 66, n. 6, p. 1191-1207, 1982.

- GHOBRIAL, R. M.; FARMER, D. G.; BAQUERIZO, A.; COLQUHOUN, S.; ROSEN, H. R.; YERSIZ, H.; MARKMANN, J. P.; DRAZAN, K. E.; HOLT, C.; IMAGAWA, D.; GOLDSTEIN, L. I.; MARTIN, P.; BUSUTTIL, R. W. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-year Single-Center experience. **Annals of Surgery**, v. 29, n. 6, p. 821-831, 1999.
- GILLUM, R. F.; MUSSOLINO, M. E.; MADANS, J. H. Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American women. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 53, n. 5, p. 511-518, 2000.
- GINÈS, P.; GINÈS, A.; ARROYO, V. Prognosis of patients with cirrhosis and ascites. In: RODÉS, J.; ARROYO, V. (Eds). **Therapy on liver diseases**. Barcelona: Doyma, 1992. Cap. IV, p. 166-172.
- GRANDE, L.; GONZÁLEZ, F. X.; MANTEROLA, C.; GARCIA-VALDECASAS, J.; RIMOLA, A.; FUSTER, J.; De LACY, A. M.; CUGAT, E.; MAÑALICH, M.; CABRER, C.; VISA, J. Does donor age exclude liver grafting ? **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 6, p. 3151-3153, 1993.
- GRETCH, D. R., BACCHI, C. E.; COREY, L.; De La ROSA, C.; LESNIEWSKI, R. R.; KOWDLEY, K.; GOWN, A.; FRANK, I.; PERKINS, J. D.; CARITHERS JR, R. L. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: clinical and virological features. **Hepatology**, v. 22, n. 1, p. 1-9, 1995.
- GROENEVELD, Y.; PETRI, H.; HERMANS, J.; SPRINGER, M. P. Relationship between blood glucose leve and mortality in Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. **Diabetic Medicine**, v. 16, n. 1, p. 2-13, 1999.
- GROSS, C.; MALINCHOC, M.; KIM, W. R.; EVANS, R. W.; WIESNER, R. H.; PETZ, J. L.; CRIPPIN, J. S.; KLINTMALM, G. B.; LEVY, M. F.; RICCI, P.; THERNEAU, T. M.; DICKSON, E. R. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. **Hepatology** v. 29, n. 2, p. 356-364, 1999.

- GROSS, J. L.; NEHME, M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 3, p. 279-284, 1999.
- GU, K.; COWIE, C.C.; HARRIS, M.I. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population 1971-1993. **Diabetes Care**, v. 21, p. 1138-45, 1998.
- GUNNARSSON, R.; LUNDGREN, G.; MAGNUSSON, G.; OST, L.; GROTH, C. G. Steroid diabetes: a sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 54, p. 135-138, 1980. Supplement.
- HADZIYANNIS, S.; KARAMANOS, B. Diabetes mellitus and chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 29, n. 2, p. 604 - 605, 1999.
- HAHN, H. J.; LAUBE, F.; LUCKE, S.; KLUTING, I.; KOHNERT, K. D.; WARZOCK, R. Toxic effects of cyclosporine on the endocrine pancreas of wistar rats. **Transplantation**, v. 41, n. 1, p. 44-47, 1986.
- HANDSCHUMACHER, R. E. Drugs used for immunosuppression. Immunosuppressive agents. In: GILMAN, A. G., et al. (Eds). **GOODMAN and GILMAN'S: the Pharmacological basis of therapeutics**. 8th. ed. New York: Pergamon, 1990. Sec. 13, cap. 53, p. 1264-1276.
- HARRIS, M.; CAHILL, G. Members of NIH Diabetes Data Group Work-Shop: a draft classification of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. **Diabetes**, v. 27, p. 1112-1125, 1978.
- HARRISON, J.; McMASTER, P. - The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. **Hepatology**, v. 20, n.1, p. 14S-19S, 1994. Part 2.
- HASSE, J. M.; LEVY, M. F.; HOLLANDER, P. A. Does diabetes mellitus influence liver transplantation outcomes? **Transplantation**, v. 1, n. 5, p. 129-130, 1998. Supplement.
- HAYDON, G.; NEUBERGER, J. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus. **Liver Transplantation**, v. 7, n. 3, p. 234-237, 2001. Editorial.

- HAYNES JR., R. C. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. IN: GILMAN, A. G., et al. (Eds). **GOODMAN and GILMAN'S: the Pharmacological basis of therapeutics**. 8th. ed. New York: Pergamon, 1990. Sec. 15, cap. 60, p. 1431-1462.
- HELMCHEN, U.; SCHMIDT, W. E.; SIEGEL, E. G.; CREUTZFELDT, W. Morphological and functional changes of pancreatic B cells in cyclosporin A - treated rats. **Diabetologia**, v. 27, n. 3, p. 416-418, 1984.
- HOLLANDER, J. L. Clinical use of dexamethazone. **Journal of the American Medical Association**, v. 172, p. 306-310, 1960.
- HRICIK, D. E.; BARTUCCI, M. R.; MOIR, E. J.; MAYES, J. T.; SCHULAK, J. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 51, n. 2, p. 374-377, 1991.
- HUBSCHER, S. G.; BUCKELS, J. A.; ELIAS, E.; McMASTER, P.; NEUBERGER, J. Vanishing bile duct syndrome following liver transplantation- is it reversible? **Transplantation**, v. 51, n. 5, p. 1004-1010. 1991.
- HUBSCHER, S. G. - Histological findings in long term survivors following liver transplantation. In: NEUBERGER, J.; LUCEY, M. R. (Eds.). **Liver transplantation: practice and management**. London: BMJ, 1994. cap. 15, p. 292-306.
- INGLE, D. The production of glycosuria in the normal rat by means of 17-hydroxy-II-dehydrocorticosterone. **Endocrinology**, v. 29, n. 4, p. 649-652, 1941.
- IWATSUKI, S.; STARZL, T.E.; GORDON, R. D.; ESQUIVEL, C. ; TODO, S.; TZAKIS, A. G.; MAKOWKA, L.; MARSH JR., J. W.; MILLER, C. M. Late mortality and morbidity after liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 19, n. 1, p. 2373-2377, 1987. Part 3.
- IWATSUKI, S.; STARZL, T. E.; TODO, S.; GORDON, R. D.; ESQUIVEL, C. O.; TZAKIS, A. G.; MAKOWKA, L.; MARSH, J. W.; KONERU, B.; STIEBER, A. Experience in 1000 liver transplants under Cyclosporine-Steroid Therapy: A survival report. **Transplantation Proceedings**, v. 20, n. 1, p. 498-504, 1988. Supplement.

- JACOBY, I.; ROTH, H. P. - National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation - June 20-23, 1983. **Hepatology**, v. 4, n. 1, p. 107-110, 1984.
- JAIN, A. B.; KASHYAP, R.; RAKELA, J.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J. Primary adult liver transplantation under tacrolimus: more than 90 months actual follow-up survival and adverse events. **Liver Transplantation and Surgery**, v. 5, n. 2, p. 144-150, 1999.
- JAIN, A.; REYES, J.; KASHYAP, R.; DODSON, S.; FORREST, S.; DEMETRIS, A. J.; RUPPERT, K.; ABU-ELMAGD, K.; MARSH, W.; MADARIAGA, J.; MAZARIEGOS, G.; GELLER, D.; BONHAM, C. A.; GAYOWSKI, T.; CACCIARELLI, T.; FONTES, P.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J. Long - term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a Single Center. **Annals of Surgery**, v. 232, n. 4, p. 490-500, 2000.
- JAMIESON, N. V.; FRIEND, P.; JOHNSTON, P.; ALEXANDER, G.; BARNES, N.; CALNE, R. Twenty-four years of orthotopic liver transplantation at Addenbrooke's Hospital, Cambridge. **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 1, p. 1102-1104, 1993. Part 2.
- JENKINS, R L. - Liver transplantation in the adult. **Transplantation Reviews**, v. 1, p. 1-30, 1987.
- JOHNSON, M. W.; WASHBURN, W. K.; FREEMAN, R. B.; FITZMAURICE, S. E.; DIENSTAG, J.; BASGOZ, N.; JENKINS, R. L.; COSIMI, A. B. Hepatitis C viral infection in liver transplantation. **Archives of Surgery**, v. 13, n. 3, p. 284-291, 1996.
- JOHNSON, P. J. The liver in diseases of other systems. The effect of endocrine diseases on liver function. In: Mc INTYRE, N., et al. (Eds.). **Oxford Textbook of Clinical Hepatology**. New York: Oxford University, 1991. Cap. 24.6, p. 1196-1204.
- JURIN, O.; MARTIN, P.; SHAKED, A. Liver transplantation for chronic hepatitis B in Asians. **Transplantation** v. 57, n. 9, p. 1393-1395, 1994.

- KASHYAP, R.; JAIN, A.; REYES, J.; DEMETRIS, A. J.; ELMAGD, K. A.; DODSON, S. F.; MARSH, W.; MADARIAGA, V.; MAZARIEGOS, G.; GELLER, D.; BONHAM, C. A.; CACCIARELLI, T.; FONTES, P.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J. Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 1-2, p. 1482-1483, 2001a.
- KASHYAP, R.; JAIN, A.; REYES, J.; DEMETRIS, A. J.; ELMAGD, K. A.; DODSON, S. F.; MARSH, W.; MADARIAGA, V.; MAZARIEGOS, G.; GELLER, D.; BONHAM, C. A.; CACCIARELLI, T.; FONTES, P.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients : 2 to 19 year follow-up. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 1-2, p. 1486-1487, 2001b.
- KEEFFE, E. B. Selection of patients for liver transplantation. In: MADDREY, W. C.; SCHIFF, E. R.; SORRELL, M. F. (Eds). **Transplantation of the Liver**. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, cap. 2, p. 5-34.
- KLEINBAUM, D. G. Survival analysis-A self learning text. New York: Springer-Verlag, 1996. p. 324.
- KNOBLER, H.; STAGNARO-GREEN, A.; WALLENSTEIN, S.; SCHWARTZ, M.; ROMAN, S. H. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 26, n. 1, p. 30-33, 1998.
- KONRAD, T.; GOLLING, M.; VICINI, P.; TOFFOLO, G.; WITTMAN, M.; MAHON, A.; KLAR, E.; COBELLI, C.; USADEL, K. Insulin sensitivity and beta-cell secretion after liver transplantation in patients with acute liver failure. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 4, p. 2576-2579, 2001.
- KROM, R. A. F. Liver transplantation and alcohol: who should get transplants? **Hepatology**, v. 20, n. 1, p. 28S-32S, 1994. Part 2.
- KRUSZYNSKA, Y. T.; Mc INTYRE, N. Carbohydrate metabolism. In: Mc INTYRE, N., et al. (Eds.). **Oxford Textbook of Clinical Hepatology**. New York: Oxford University, 1991. Cap. 2.11, p 129-143.
- KRUSZYNSKA, Y. T.; MEYER-ALBER, A; Mc INTYRE, N. The mechanism of oral glucose intolerance in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 16, p. S33, 1992. (Abstracts p1-61).

- KRUSZYNSKA, Y. T.; MUNRO, J.; Mc INTYRE, N. 24-Hour C-Peptide and insulin secretion rates in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 16, p. S98, 1992. (Abstracts T-116).
- LAING, S. P.; SWERDLOW, A. J.; SLATER, S. D.; BOTHA, J. L.; BURDEN, A. C.; WAUGH, N. R.; SMITH, A. W.; HILL, R. D.; BINGLEY, P. J.; PATTERSON, C. C.; QIAO, Z.; KEEN, H. The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 16, n.6, p. 459-465, 1999a.
- LAING, S. P.; SWERDLOW, A. J.; SLATER, S. D.; BOTHA, J. L.; BURDEN, A. C.; WAUGH, N. R.; SMITH, A. W.; HILL, R. D.; BINGLEY, P. J.; PATTERSON, C. C.; QIAO, Z.; KEEN, H. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 16, n.6, p. 466-471, 1999b.
- LEVY, M. F.; JENNINGS, L.; ABOULJOUND, M. S.; MULLIGAN, D. C.; GOLDSTEIN, R. M.; HUSBERG, B. S.; GONWA, T. A.; KLINTMALM, G. B. Quality of life improvements at one, two, and five years after liver transplantation. **Transplantation**, v. 59, n. 4, p. 515-518, 1995.
- LIN, H. M.; KAUFFMAN, H. M.; McBRIDE, M. A.; DAVIES, D. B.; ROSENDALE, J. D.; SMITH, C. M.; EDWARDS, E. B.; DAILY, O. P.; KIRKLIN, J.; SHIELD, C. F.; HUNSICKER, L. G. Center-specific graft and patient survival rates: United Network for Organ Sharing (UNOS) Report,1997. **Journal of American Medical Association**, v. 280, n.13, p. 1153-1160, 1998.
- LLACH, J.; RIMOLA, A.; ARROYO, V.; GARCIA VALDECASAS, J. C.; GRANDE, L.; VISA, J.; NAVASA, M. A.; MAS, A.; GINES, P.; FUSTER, J. Transplante hepático: selección de candidatos y resultados obtenidos en un programa para pacientes adultos. **Medicina Clinica**, v. 96, n. 2, p. 41-46, 1991.
- LLACH, J.; RIMOLA, A. - Indicaciones y selección de candidatos para transplante hepático. **MTA - Medicina Interna**, v. 9, n. 8, p. 403-417, 1991.
- LUDWIG, J.; GROSS, J. B.; PERKINS, J. D.; MOORE, S. B. Persistent centrilobular necroses in hepatic allografts. **Human Pathology**, v. 21, n. 6, p. 656-661, 1990.

- LUDWIG, J.; HASHIMOTO, E.; PORAYKO, M. K.; THERNEAU, T. M. Failed allografts and causes of death after orthotopic liver transplantation from 1985 to 1995: decreasing prevalence of irreversible hepatic allograft rejection. **Liver Transplantation and Surgery**, v. 2, n. 3, p. 185-191, 1996.
- LUZI, L., PERSEGHIN, G.; REGALIA, E.; SERENI, L. P.; BATTEZZATI, A.; BARATTI, D.; BIANCHI, E.; TERRUZZI, I.; HILDEN, H.; GROOP, L. C.; PULVIRENTI, A.; TASKINEN, M. R.; GENNARI, L.; MAZZAFERRO, V. Metabolic effects of liver transplantation in cirrhotic patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 99, n. 4, p. 692-700, 1997.
- MANNUCCI, E.; BARDINI, G.; OGNIBENE, A.; ROTELLA, C. M. Comparison of ADA and WHO screening methods for diabetes mellitus in obese patients. **Diabetic Medicine**, v. 16, n. 7, p. 579-585, 1999.
- MARCELLIN, P.; SAMUEL, D.; AREIAS, J.; LORiot, M. A.; ARULNADEN, J. L.; GIGOU, M.; DAVID, M. F.; BISMUTH, A.; REYNES, M.; BRÉCHOT, C. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B -related end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 19, n. 1, p. 6-12, 1994.
- MARCHETTI, P. Strategies for risk reduction and management of posttransplant diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. S27-S31, 2001. Supplement.
- MARCO, R.; LOCATELLI, F.; ZOPPINI, G.; VERLATO, G.; BONORA, E.; MUGGEO, M. Cause-specific mortality in Type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 22, n. 5, p. 756-761, 1999.
- MARKELL, M. Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. S19-S22, 2001. Supplement.
- MARRONI, C. A.; BRANDÃO, A. B. M.; MATTOS, A. A. Insuficiência hepática aguda grave (IHAG). Indicação terapêutica de transplante hepático (TxH). **Revista Médica da Santa Casa de Porto Alegre**, v. 4, n. 8, p. 826-829, 1993.

- MARRONI, C. A.; CAMARGO, G. T.; NAVASA, M.; RIMOLA, A.; ESMATJES, E.; RODÉS, J. Diabete Melito (DM) e Transplante Hepático (TxH). In: **Semana Brasileira do Aparelho Digestivo - I**. 1994. Porto Alegre. Resumos, Fórum em painéis, 1994. p. 63.
- MARRONI, C. A.; CANTISANI, G. P. C.; ZANOTELLI, M. L.; ZAMIN JR., I. Doador de órgão anti-HBc positivo “versus” transplante hepático: uma revisão. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 15, n. 3, p. 99-104, 1996.
- MARRONI, C. A. **Transplante ortotópico de fígado, diabete melito e drogas imunossupressoras**. 1996. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Porto Alegre. p. 119.
- MARRONI, C. A.; HOPPE, L.; DIEHL, J. L.; LEIPNITZ, I.; BRANDAO, A. B.; CASSAL, A. P.; SCHLINDWEIN, E.; ZANOTELLI, M. L.; CANTISANI, G. P. Diabetes mellitus and liver transplantation in adults. **Transplantation Proceedings**, v. 31, n. 7, p. 3046, 1999a.
- MARRONI, C. A.; DIEHL, J. L.; LEIPNITZ, I.; PIRES, L. M.; BRANDÃO, A. B. M.; CASSAL, A. P.; SCHLINDWEIN, E.; ZANOTELLI, M. L.; CANTISANI, G. P. Prevalence of high blood pressure in patients submitted to liver transplantation at the ISCMPA. **Transplantation Proceedings**, v. 31, n. 7, p. 3047, 1999b.
- MARSH, J. W.; VEHE, K. L.; WHITE, H. M. Imunossupressores. **Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte**, v. 3, p. 659-671, 1992.
- MASON, A. L.; LAU, J. Y.; HOANG, N., QIAN, K.; ALEXANDER, G. J.; XU, L.; GUO, L.; JACOB, S.; REGENSTEIN, F. G.; ZIMMERMAN, R.; EVERHART, J. E.; WASSERFALL, C.; MACLAREN, N. K.; PERRILLO, R. P. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 29, n. 2, p. 328-333, 1999.
- MAZARIEGOS, G. V.; REYES, J.; MARINO, I. R.; DEMETRIS, A. J.; FLYNN, B.; IRISH, W.; McMICHAEL, J.; FUNG, J.J.; STARZL, T. E. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients 1 2. **Transplantation**, v. 63, n. 2, p. 243-249, 1997.

- MEHTA, S. H.; BRANCATI, F. L.; SULKOWSKI, M. S.; STRATHDEE, S. A.; SZKLO, M.; THOMAS, D. L. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 8, p. 592-599, 2000.
- MEHTA, S. H.; BRANCATI, F. L.; SULKOWSKI, M. S.; STRATHDEE, S. A.; SZKLO, M.; THOMAS, D. L. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. **Hepatology**, v. 33, n. 6, p. 1554, 2001.
- MERLI, M.; LEONETTI, F.; RIGGIO, O.; VALERIANO, V.; RIBAUDO, M. C.; STRATI, F.; TISONE, G.; CASCIANI, C. U.; CAPOCACCIA, L.; SPRATI, F. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. **Hepatology**, v. 30, n. 3, p. 649-654, 1999.
- MERTES, G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of Type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 52, n. 3, p. 193-204, 2001.
- MEULEMAN, J.; KATZ, P. The immunologic effects kinetics, and use of glucocorticosteroids. In: Symposium on Clinical immunology II. **Medical Clinics of North America**, v. 69, n. 4, p. 805-816, 1985.
- MILKIEWICZ, P.; GUNSON, B.; SAKSENA, S.; HATHAWAY, M.; HUBSCHER, S. G.; ELIAS, E. Increased incidence of chronic rejection in adult patients transplanted for autoimmune hepatitis: assessment of risk factors. **Transplantation**, v. 70, n. 3, p. 477-480, 2000.
- MOLMENTI, E. P.; LEVY, M. F.; JUNG, G. J. Outcome 10-years after liver transplantation. **Transplantation**, v. 67, n. 9, p. S563, 1999.
- MOLMENTI, E. P.; CASEY, D.; JENNINGS, L.; MOLMENTI, H.; JUNG, G.; MARUBASHI, S.; SANCHEZ, E.; GOLSTEIN, R.; LEVY, M.; FASOLA, C.; GONWA, T.; KLINTMALM, G. Leading causes of death in the liver transplant population compared to the corresponding age-matched general US population. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 1-2, p. 1531, 2001.

- MÜHLHAUSER, I.; OVERMANN, H.; BENDER, R.; JORGENS, V.; BERGER, M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. **Diabetic Medicine**, v. 17, n. 10, p. 727-734, 2000.
- MUTIMER, D. Long -term outcome of liver transplantation for viral hepatitis: is there a need to re-evaluate patient selection? **Gut**, v. 45, n. 4, p. 475-476, 1999.
- NASHEL, D. J. Mechanisms of action and clinical applications of cytotoxic drugs in rheumatic disorders. In: Symposium on Clinical Immunology II. **Medical Clinics of North America**, v. 69, n. 4, p. 817-840, 1985.
- NAVASA, M.; MARRONI, C. A.; TEIXEIRA, J. G.; ESMATJES, E.; ANDREU, H.; RIMOLA, A.; RODÉS, J. Incidence and risk factors for diabetes mellitus (DM) after liver transplantation. **Hepatology**, v. 16, n. 4, p. 286A, 1992.
- NAVASA, M.; FEU, F.; GARCÍA-PAGÁN, J. C.; JIMÉNEZ, W.; LLACH, J.; RIMOLA, A.; BOSCH, J.; RODÉS, J. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 17, n. 3, p. 355-360, 1993a.
- NAVASA, M.; MARRONI, C. A.; GONZALEZ, E.; ANDREU, H.; ESMATJES, E.; RIMOLA, A.; RODÉS, J. Diabetes Mellitus after liver transplantation: incidence and predictive factors. **Journal of Hepatology**, v. 18, p. S70, 1993b.
- NAVASA, M.; BUSTAMANTE, J.; MARRONI, C. A.; GONZALEZ, E.; ANDREU, H.; ESMATJES, E.; GARCIA-VALDECASAS, J.C.; GRANDE, L.; CIRERA, I.; RIMOLA, A.; RODÉS, J. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. **Journal of Hepatology** v. 25, n. 1, p. 64-71, 1996.
- NEUBERGER, J. Recurrence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune chronic active hepatitis. In: WIESNER, R. H.; VAN THIEL, D. **The management of long-term complications in the liver transplant recipient**. Chicago: AASLD/ILTS, 1994. Transplantation Course Faculty. p. 197-214.
- NEUBERGER, J.; SHORROCK, C. S. General consideration. In: NEUBERGER, J.; LUCEY, M. R. (Eds.). **Liver Transplantation: practice and management**. London: BMJ, 1994. cap. 2, p. 11-24.

- NEUBERGER J. Liver allograft rejection current concepts on diagnosis and treatment. **Journal of Hepatology**, v. 23, n. 1, p. 54-61. 1995. Supplement.
- NEUBERGER, J. Background data. In: ARROYO,V., et al. (Eds.) - **Treatment of liver diseases**. Barcelona: Masson S.A, 1999, vol. 1, p. 153-158.
- NEVES, M. M. Disfunção pancreática endócrina e exócrina em etilistas assintomáticos. **Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 14, n. 2, p. 37-48, 1985.
- PABLOS-VELASCO, P. L.; MARTÍNEZ-MARTÍN, F. J.; RODRÍGUEZ-PÉREZ, F.; ANÍA, B. J.; LOSADA, A.; BETANCOR, P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a canarian caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guía Study. **Diabetic Medicine**, v. 18, n. 3, p. 235-241, 2001.
- PALMER, M.; SCHAFFNER, F.; THUNG, S. N. Excessive weight gain after liver transplantation. **Transplantation**, v. 51, n. 4, p. 797-800, 1991.
- PAPPO, O.; RAMOS, H.; STARZL, T. E.; FUNG, J. J.; DEMETRIS, A. J. Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 19, n. 2, p. 192-206, 1995.
- PATERSON, D. L.; GAYOWSKI, T.; WANNSTEDT, C. F.; WAGENER, M. M.; MARINO, I. R.; VARGAS, H.; LASKUS, T.; RAKELA, J.; SINGH, N. Quality of life in long-term survivors after liver transplantation: impact of recurrent viral hepatitis C virus hepatitis. **Clinical Transplantation**, v. 14, n. 1, p. 48-54, 2000.
- PAYA, C. V.; WIESNER, R. H.; HERMANS, P. E.; LARSON-KELLER, J. J.; ILSTRUP, D. M.; KROM, R. A.; RETTKE, S.; SMITH, T. F. Risk factors for cytomegalovirus and severe bacterial infections following liver transplantation: a prospective multivariate time-dependent analysis. **Journal of Hepatology**, v. 18, n. 2, p. 185-195, 1993.
- PERSEGHIN, G.; REGALIA, E.; BATTEZZATI, A.; VERGANI, S.; PULVIRENTI, A.; TERRUZZI, I.; BARATTI, D.; BOZZETTI, F.; MAZZAFERRO, V.; LUZI, L. Regulation of glucose homeostasis in humans with denervated livers. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 4, p. 931-941, 1997.

- PERSEGHIN, G.; BARATTI, D.; BENEDINI, S.; REGALIA, E.; MAZZAFERRO, V.; LUZI, L. Effect of liver transplantation in cirrhotic diabetic patient. **Transplantation Proceedings**, v. 30, n. 5, p. 1868, 1998.
- PERSEGHIN, G.; MAZZAFERRO, V.; SERENI, L. P.; REGALIA, E.; BENEDINI, S.; BAZZIGALUPPI, E.; PULVERENTI, A.; LEÃO, A. A.; CALORI, G.; ROMITO, R.; BARATTI, D.; LUZI, L. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. **Hepatology**, v. 31, n. 3, p. 694-703, 2000.
- PETIT, J. M.; BOUR, J. B.; GALLAND-JOS, C.; MINELLO, A.; VERGES, B.; GUIGUET, M.; BRUN, J. M.; HILLON, P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 35, n. 2, p. 279-283, 2001.
- PETRIDES, A. S.; VOGT, C.; SCHULZE-BERG, D.; MATTHEWS, D.; STROMEYER, G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. **Hepatology**, v. 19, n. 3, p. 616-627, 1994.
- PICHLMAYR, R.; WEIMANN, A.; RINGE, B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. **Hepatology**, v. 20, n. 1, p. 33S-40S, 1994. Part 2.
- PINSON, C. W.; LOPEZ, R. R.; BENNER, K. G.; KEEFFE, E. B.; PORAYKO, M. K.; SASAKI, A. W.; BOWERS, D. K.; WHEELER, L. J.; LEE, R. G.; JOHNSON, R. S. Initial two-year results of the Oregon liver transplantation program. **American Journal of Surgery**, v. 161, n. 5, p. 606-611, 1991.
- PIRSCH, J. D.; KALAYOGLU, M.; D'ALESSANDRO, A. M.; VOSS, B. J.; ARMBRUST, M. J.; REED, A.; KNECHTIE, S. J.; SOLLINGER, H. W.; BELZER, F. O. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. **Transplantation**, v. 51, n. 2, p. 431-433, 1991.
- POWELSON, J. A.; COSIMI, A. B.; LEWIS, W. D.; ROHRER, R. J.; FREEMAN, R. B.; VACANTI, J. P.; JONAS, M.; LORBER, M. I.; MARKS, W. H.; BRADLEY, J. Hepatic retransplantation in New England - A regional experience and survival model. **Transplantation**, v. 55, n. 4, p. 802-806, 1993.

- POYNARD, T.; BARTHELEMY, P.; FRATTE, S.; BOUDJEMA, K.; DOFFOEL, M.; VANLEMMENS, C.; MIGUET, J. P.; MANTION, G.; MESSNER, M.; LAUNOIS, B. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. **The Lancet**, v. 344, n. 8921, p. 502-507, 1994.
- POYNARD, T.; NAVEAU, S.; DOFFOEL, M.; BOUDJEMA, K.; VANLEMMENS, C.; MANTION, G.; MESSNER, M.; LAUNOIS, B.; SAMUEL, D.; CHERQUI, D.; PAGEAUX, G.; BERNARD, P. H.; CALMUS, Y.; ZARSKI, J. P.; MIGUET, J. P.; CHAPUT, J. C. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5- year survival. Multi - Center Group. **Journal of Hepatology**, v. 30, n. 6, p. 1130-1137, 1999.
- PRIETO, M.; BERENQUER, M.; RIMOLA, A.; LOINAZ, C.; BARRIOS, C.; CLEMENTE, G.; FIGUERAS, J.; VARGAS, V.; CASAFONT, F.; PONS, J. A.; HERRERO, J. I. Liver transplantation in hepatitis C. A Spanish Multi-Center Experience. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 9, p. 771-776, 1998.
- PRIETO, M.; BERENQUER, M.; RAYÓN, J. M.; CÓRDOBA, J.; ARGÜELLO, L.; CARRASCO, D.; GARCÍA-HEROLA, A.; OLASO, V.; DE JUAN, M.; GOBERNADO, M.; MIR, J.; BERENQUER, J. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. **Hepatology**, v. 29, n. 1, p. 250-256, 1999.
- RAMOS, H. C.; REYES, J.; ABU-ELMAGD, K.; ZEEVI, A.; REINSMOEN, N.; TZAKIS, A.; DEMETRIS, A. J.; FUNG, J. J.; FLYNN, B.; McMICHAEL, J. Weaning of immunosuppression in long-term liver transplant recipients. **Transplantation**, v. 59, n. 2, p. 212-217, 1995.
- REISÆTER, A. V.; HARTMANN, A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. S8-S18, 2001. Supplement.
- RESNICK, H. E.; HARRIS, M. I.; BROCK, D. B.; HARRIS, T. B. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes Care**, v. 23, n. 2, p. 176-180, 2000.

- REYES, J.; ZEEVI, A.; RAMOS, H.; TZAKIS, A.; TODO, S.; DEMETRIS, A. J.; NOUR, B.; NALESNIK, M.; TRUCCO, M.; ABU-ELMAGD, K. Frequent achievement of a drug-free state after orthotopic liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 25, n. 6, p. 3315-3319, 1993.
- RIETHER, A. M.; SMITH, S. L.; LEWINSON, B. J.; COTSONIS, G. A.; EPSTEIN, C. M. Quality of life changes and psychiatric and neurocognitive outcome after heart and liver transplantation. **Transplantation**, v. 54, n. 3, p. 444-450, 1992.
- RIMOLA, A.; GAVALER, J. S.; SCHADE, R. R.; EL-LANKANY, S.; STARZL, T. E.; VAN THIEL, D. H. Effects of renal impairment on liver transplantation. **Gastroenterology**, v. 93, n 1, p. 148-156, 1987.
- RIMOLA, A. Transplante hepático: a quién y cuándo. **Medicina Clínica**, v. 96, p. 58-59, 1991. Editorial.
- RIMOLA, A., et al. Specific indications: chronic parenchymal liver disease. In: NUEBERGER, J.; LUCEY, M. C. **Liver Transplantation: practice and management**. London: BMJ, 1994. Cap. 4.
- RIMOLA, A.; RESTREPO, J. C.; QUINTÓ, L.; SÁNCHEZ-TAPIAS, J. M.; NAVASA, M.; CIRERA, I.; GRANDE, L.; VISA, J.; RODÉS, J. Incidence and predictive factors of severe HCV recurrence after liver transplantation. **Journal of Hepatology**, v. 28, p. 42, 1998. Supplement.
- RIZZA, R. A.; MADARINO, L. J.; GERICH, J. E. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and simulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 54, n. 1, p. 131-138, 1982.
- RODÉS, J. - Qué ha significado el transplante hepático en hepatología? **MTA - Medicina Interna**, v. 9, n. 8, p. 392-394, 1991.
- ROTH, D.; MILGROM, M.; ESQUENAZI, V.; FULLER, L. BURKE, G.; MILLER, J. Posttransplant hyperglycemia. **Transplantation**, v. 47, n. 2, p. 278-281, 1989.
- RUIZ, J.O.; SIMMONS, R. L.; CALLENDER, C. O.; KJELLSTRAND, C. M.; BUSELMEIER, T. J.; NAJARIAN, J. S. Steroid diabetes in renal transplant recipients: pathogenetic factors and prognosis. **Surgery**, v. 73, n. 5, p. 759-765, 1973.

- SALÓ, J.; MAS, A.; NAVASA, M.; RIMOLA, A.; CASTELLS, A.; SALMERÓN, J. M.; LLACH, J.; RODÉS, J. Complicaciones del transplante hepático durante el control postoperatorio en cuidados intensivos. Análisis de 100 casos. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 14, n. 8, p. 429-435, 1991.
- SAMUEL, D.; MULLER, R.; ALEXANDER, G.; FASSATI, L.; DUCOT, B.; BENHAMOU, J. P.; BISMUTH, H. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 25, p. 1842-1847, 1993.
- SAMUEL, D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. **Journal of Hepatology**, v. 34, n. 6, p. 943-945, 2001.
- SEABERG, E. C.; BELLE, S. H.; BERINGER, K. C. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: update results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. In: CECKA, J. M; TERASAKI, P. I. (Eds). **Clinical Transplants, 1998**. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999, p. 17-37.
- SEMHOUN-DUCLOUX, S.; DUCLOUX, D.; BRESSON-HADNI, S.; BECKER, M.; VANLEMMENS, C.; MANTION, G.; CHALOPIN, J.; MIGUET, J. Systemic hypertension and renal function in long-term liver transplant recipients on cyclosporine. **Transplantation Proceedings**, v. 32, n. 2, p. 449-452, 2000.
- SHAW, B. W; STRATTA, R. J.; DONOVAN, J. P.; LANGNAS, A. N.; WOOD, R. P.; MARKIN, R. J. Postoperative care after liver transplantation. **Seminars in Liver Disease**, v. 9, n. 3, p. 202-230, 1989a.
- SHAW, B. W.; WOOD, R. P.; STRATTA, R. J.; PILLEN, T. J.; LANGNAS, A. N. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. **Archives of Surgery**, v. 124, n. 8, p. 895-900, 1989b.
- SHERLOCK, S. Nutritional and metabolic liver diseases. The liver in diabetes mellitus. In: ----- . **Diseases of the Liver and Biliary System**. 17th. ed. Oxford, Blackwell, 1993. Cap. 22, p. 301-402.
- SHIELDS, P. L.; TANG, H.; NEUBERGER, J. M.; GUNSON, B. K.; McMASTER, P.; PIRENNE, J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. **Transplantation**, v. 68, n. 4, p. 530-535, 1999.

- SLAPAK, G. I.; SAXENA, R.; PORTMANN, B.; GANE, E.; DEVLIN, J.; CALNE, R.; WILLIAMS, R. Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. **Hepatology**, v. 25, n. 1, p. 195-202, 1997.
- SOGUERO, C.; RIBALTA, T.; CAMPO, E.; SÁNCHEZ-TAPIES, J. M.; SÁIZ, J. C.; BRUGUERA, M. Detection of hepatitis C virus in more than 20-year-old paraffin-embedded liver tissue. **Laboratory Investigation**, v. 79, n. 3, p. 365-366, 1999.
- SORRELL, M. - Summary of long-term medical follow-up of the liver transplant patient. In: WIESNER, R. H. & VAN THIEL, D. **The management of Long-Term Complications in the Liver Transplant recipient**. Chicago, AASLD/ILTS, 1994. p. 233-248. Transplantation Course Faculty.
- STARZL, T. E.; KOEP, L. J.; HALGRIMSON, C. G.; HOOD, J.; SCHROTER, G. P.; PORTER, K. A.; WEIL, R. Fifteen years of Clinical liver transplantation. **Gastroenterology**, v. 77, n. 2, p. 375-388, 1979.
- STARZL, T. E.; IWATSUKI, S.; VAN THIEL, D. H.; GARTNER, J. C.; ZITELLI, B. J.; MALATAK, J. J.; SCHADE, R. R.; SHAW, B. W.; HAKALA, T. R.; ROSENTHAL, J. T.; PORTER, K. A. Evolution of liver transplantation. **Hepatology**, v. 2, n. 5, p. 614-636, 1982.
- STARZL, T. E.; DEMETRIS, A. J. - **Liver Transplantation**. Chicago: Year Book of Medicine, 1990. 194 p.
- STEINMÜLLER, T.; STOCKMANN, M.; JONAS, S.; MÜLLER, A.; SETTMACHER, U.; LANGREHR, J.; ULRICH, F.; BECHSTEIN, W.; NEUHAUS, P. The impact of liver transplantation on diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 1-2, p. 1393, 2001.
- STIEBER, A. C.; GORDON, R. D.; TODO, S.; TZAKIS, A. G.; FUNG, J. J.; CASAVILLA, A.; SELBY, R. R.; MIELES, L.; REYES, J.; STARZL, T. E. Liver transplantation in patients over sixty years of age. **Transplantation**, v. 51, n. 1, p. 271-273, 1991.
- STRATTA, R. J.; ARMBRUST, M. J.; OH, C. S.; PIRSCH, J. D.; KALAYOGLU, M.; SOLLINGER, H. W.; BELZER, F. O. Withdrawal of steroid immunosuppression in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 45, n. 2, p. 323-328, 1988.

- SUMRANI, N. B.; DELANEY, V.; DING, Z. K.; DAVIS, R.; DASKALAKIS, P.; FRIEDMAN, E. A.; BUTT, K. M.; HONG, J. H. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine, ERA- an analysis of risk factors. **Transplantation**, v. 51, n. 2, p. 343-347, 1991a.
- SUMRANI, N. B.; DELANEY, V.; DING, Z. K.; DAVIS, R.; DASKALAKIS, P.; FRIEDMAN, E. A.; BUTT, K. M.; HONG, J. H. Posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine - treated renal transplant recipient. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 1, p. 1249-1250, 1991b.
- TABASCO-MINGUILLAN, J.; MIELES, L.; CARROLL, P.; GAVALER, J.; VAN THIEL, D. H.; STARZL, T. E. Long-term insulin requirements after liver transplantation and FK-506 immunosuppression. **Transplantation**, v. 56, n. 4, p. 862-867, 1993.
- TAMAYO-MARCO, B.; FAURE-NOGUERAS, E.; ROCHE-ASENSIO, M. J.; RUBIO-CALVO, E.; SANCHEZ-ORIZ, E.; SALVADOR-OLIVAN, J. A. Prevalence of diabetes and impaired glucosetolerance in Aragon, Spain. **Diabetes Care**, v. 20, n. 4, p. 534-536, 1997.
- TAUXE, W. N.; MOCHIZUKI, T.; MCCAULEY, J.; STARZL, T. E.; JAIN, A.; CHARRON, M. A comparison of the renal effects (ERPF, GFR, and FF) of FK 506 and cyclosporine in patients with liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 6, p. 3146-3147, 1991.
- TAYLOR, R.; HEINE, R. J.; COLLINS, J.; JAMES, O. F.; ALBERTI, K. G. Insulin action in cirrhosis. **Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 64-71, 1985.
- TERRAULT, N. A.; WRIGHT, T. L. Hepatitis C virus in the setting of transplantation. **Seminars in Liver Diseases**, v. 15, n. 1, p. 92-100, 1995.
- TODO, S.; DEMETRIS, A. J.; VAN THIEL, D. H.; TEPERMAN, L.; FUNG, J. J.; STARZL, T. E. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. **Hepatology**, v. 13, n. 4, p. 619-626, 1991.
- TORFFVIT, O.; AGARDH, C. D. The prognosis for Type 2 diabetic patients with heart disease. A 10-year observation study of 385 patients. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 14, n. 6, p. 301-306, 2000.

- TRAIL, K. C.; STRATTA, R. J.; LARSEN, J. L.; RUBY, E. I.; PATIL, K. D.; LANGNAS, A. N.; DONOVAN, J. P.; SORRELL, M. F.; ZETTERMAN, R. K.; PILLEN, T. J. Results of liver transplantation in diabetic recipients. **Surgery**, v. 114, n. 4, p. 650-658, 1993.
- TRAIL, K. C., STRATTA, R. J.; LARSEN, J. L.; LANGNAS, A. N.; DONOVAN, J. P.; SORRELL, M. F.; ZETTERMAN, R. K.; TAYLOR, R. J.; SHAW, B. W. Orthotopic hepatic transplantation in patients with type I Diabetes Mellitus. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 178, n. 4, p. 337-342, 1994.
- TRAIL, K. C.; McCASHLAND, T. M.; LARSEN, J. L.; HEFFRON, T. G.; STRATTA, R. J.; LANGNAS, A. N.; FOX, I. J.; ZETTERMAN, R. K.; DONOVAN, J. P.; SORRELL, M. F.; PILLEN, T. J.; RUBY, E. I.; SHAW, B. W. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. **Liver Transplantation and Surgery**, v. 2, n. 4, p. 276-283, 1996.
- U.S. MULTICENTER FK 506 LIVER STUDY GROUP. A comparison of tacrolimus FK 506 and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 17, p. 1110-1115, 1994.
- UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING. Number of Transplant Performed in 1998; Patients on the UNOS National Patient Waiting List, United Network for Organ Sharing, 1999.
- VAN-BUREN, D.; PAYNE, J.; GEEVARGHESE, S.; MACDONELL, R.; CHAPMAN, W.; WRIGHT, J. K.; HELDERMAN, J. H.; RICHIE, R.; PINSON, C. W. Impact of Sandimmune, Neoral, and Prograf on rejection incidence and renal function in primary liver transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 30, n. 5, p. 1830-1832, 1998.
- VAN THIEL, D. H.; IQBAL, M.; JAIN, A.; FUNG, J.; TODO, S.; STARZL, T. E. Gastrointestinal and metabolic problems associated with immunosuppression with either CyA or FK 506 in liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 22, n. 1, p. 37-40, 1990. Supplement.
- VAN THIEL, D. H.; WRIGHT, H. I.; FAGIUOLI, S. - Liver transplantation for hepatitis B virus-associated cirrhosis: a progress report. **Hepatology**, v. 20, n. 1, p. 20S-23S, 1994. Part 2.

- VENKATARAMANAN, R.; BURCKHART, G. J.; PTACHCINSKI, R. J. Pharmacokinetics and monitoring of cyclosporine following orthotopic liver transplantation. **Seminars in Liver Disease**, v. 5, n. 4, p. 357-368, 1985.
- VIBERTI, G. Diabetes mellitus: a major challenge in transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. S3-S7, 2001. Supplement.
- VILLAMIL, F. G - Recurrence of viral hepatitis following liver transplantation: insights into management. In: WIESNER, R. H.; VAN THIEL, D. **The Management of Long-Term Complications in the Liver Transplant Recipient**. Chicago: AASLD/ILTS, 1994. p. 163-181. Transplantation Course Faculty.
- VISA MIRACLE, J. El proceso que conduce a un trasplante hepático. Barcelona: Hospital Clinic I Provincial de Barcelona, 1989. **Manual de Información para Profesionales Medicos**. 35p.
- VISA MIRACLE, J. Diseño elaboración y puesta en marcha de un programa de trasplante hepático. **MTA - Medicina Interna**, v. 9, n. 8, p. 395-402, 1991.
- WAHLSTROM, H. E.; COOPER, J.; GORES, G.; ROSEN, C.; WIESNER, R.; KROM, R. A. Survival after liver transplantation in diabetics. **Transplantation Proceedings**, v. 23, n. 1, p. 1565-1566, 1991.
- WALL, W. J. Immunosuppression: monitoring, dose adjustment, reduction and withdrawal. In: WIESNER, R. H.; VAN THIEL, D. **The Management of Long-Term Complications in the Liver Transplant Recipient**. Chicago: AASLD/ILTS, 1994. p. 1-9. Transplantation Course Faculty.
- WEIR, M. Impact of immunosuppressive regimes on posttransplant diabetes mellitus. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. S23-S26, 2001. Supplement.
- WELCH, C. S. A note on transplantation of the whole liver in dogs. **Transplantation Bulletin**, v. 2, n. 1, p. 54-55, 1955.
- WIESNER, R.H. Who and when to list patients for liver transplantation. In: ARROYO, V., et al. (eds). **Treatment of Liver Diseases**. Barcelona: Masson S.A, 1999, vol. 1, p. 159-175.
- WILLIAMS, J. W. - **Hepatic Transplantation**. Philadelphia: Saunders, 1990, 245p.

- WISE, J. K.; HENDLER, R.; FELIG, P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. **Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 11, p. 2774-2782, 1973.
- WOOD, R. P.; SHAW Jr., B. W.; STARZL, T. E. Extrahepatic complications of liver transplantation. **Seminars in Liver Disease**, v. 5, n. 4, p. 377-384, 1985.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION STUDY GROUP. Diabetes Mellitus. WHO **Technical Report Series**, n. 727, 1985.
- YAGISAWA, T.; TAKAHASHI, K.; TERAOKA, S.; TOMA, H.; AGISHI, T.; OTA, K. Effects of cyclosporine on glucose metabolism in kidney transplant recipients and rats. **Transplantation Proceedings**, v. 19, n. 1, p. 1801-1803, 1987.
- YAMAMOTO, H.; AKAZAWA, S.; YAMAGUCHI, Y.; YOKOTA, A.; NAKANISHI, T.; TAHARA, D.; MATSUYA, F.; SAITO, Y.; NAGATAKI, S. Effects of cyclosporin A and low dosages of steroid on posttransplantation diabetes in kidney transplant. recipients. **Diabetes Care**, v. 14, n. 10, p. 867-870, 1991.
- ZEIN, N. N.; ABDULKARIM, A. S.; WIESNER, R. H.; EGAN, K. S.; PERSING, D. H. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. **Journal of Hepatology**, v. 32, n. 2, p. 209-217, 2000.
- ZETTERMAN, R. K.; MCCASHLAND, T. M. Long-term follow-up of the orthotopic liver transplantation patient. **Seminars in Liver Disease**, v. 15, n. 2, p. 173-180, 1995.

