

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**GUSTAVO RODRIGUES ALVES CASTRO**

**FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA-SÍMILE E SEU CARREADOR  
PLASMÁTICO EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ANTES E  
APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**CURITIBA**

**2012**

**GUSTAVO RODRIGUES ALVES CASTRO**

**FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA-SÍMILE E SEU CARREADOR  
PLASMÁTICO EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ANTES E  
APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica  
da Universidade Federal do Paraná  
como requisito parcial para obtenção  
do grau acadêmico de mestre.**

**Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili  
Coelho**

**Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos  
Ligocki Campos**

**CURITIBA**

**2012**

Castro, Gustavo Rodrigues Alves  
Fator de crescimento insulina-símile e seu  
carreador plasmático em pacientes com cirrose hepática antes e  
após o transplante hepático / Gustavo Rodrigues Alves Castro. –  
Curitiba, 2012.  
58 f : il.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cesar Uili Coelho.  
Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde, Universi-  
dade Federal do Paraná.

1. Transplante de fígado. 2. Fator de crescimento insulina-símile.  
2. Proteína carreadora do fator de crescimento insulina-símile. 3. Cirrose  
hepática. I. Título. NLM: WI 770

*Aos meus pais, Adilson e Fátima, que não me ensinaram somente com palavras, mas com o exemplo de vida.*

*À minha irmã Raquel, que sempre me apoiou e incentivou.*

*À Melina, minha companheira nos momentos bons e nos difíceis.  
Meu eterno amor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos aqueles que colaboraram, direta ou indiretamente, com a realização deste estudo, em especial:

Ao Professor Dr. Júlio Cezar Uili Coelho, pela orientação, pela atenção e paciência dispensada à minha pessoa e, principalmente, pelo seu indispensável apoio e sugestões para esta pesquisa. Também pelo seu exemplo, como professor e Cirurgião.

Aos Professores Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias e Dr. Antônio Carlos L. Campos, Coordenadores do Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pelo incentivo e dedicação diária, principalmente durante o período de residência médica. E pela confiança demonstrada dando-me oportunidade de ingressar na Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná.

A Dra. Monica Beatriz Parolin, pelo apoio durante o estágio do Transplante Hepático e sua dedicação com os pacientes e ao meu aprendizado.

Ao Dr. Rodrigo Nitsche e Dr. Vitor Haida, pela ajuda incansável durante os momentos juntos no Transplante Hepático. Também por toda colaboração na coleta e organização dos dados.

À secretária do Departamento de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, Regina Sass, pelas orientações e ajuda quanto aos compromissos e normas de funcionamento do Programa.

Ao estatístico Vitor Bertoli Nascimento, pela valiosa contribuição na análise dos resultados.

À equipe de enfermagem do Serviço de Transplante Hepático Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pela dedicação no cuidado aos pacientes, trabalhando muitas vezes além do que se imaginaria possível.

Aos Laboratórios de Análises Clínicas Sérgio Franco- Medicina Diagnóstica e Frischmann/Aisengart, pela valiosa contribuição e prontidão nas dosagens laboratoriais.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pela fundamental colaboração no levantamento dos prontuários médicos.

Aos pacientes que acreditaram que uma operação poderia melhorar sua qualidade de vida e a seus familiares que sempre junto estiveram a nos estimular nesta caminhada, que apenas iniciamos.

*A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, em uma viagem da qual ninguém pode nos poupar ou fazer por nós.*

*Marcel Proust*

## RESUMO

**Introdução:** O fígado é a principal fonte de fatores de crescimento insulina-símile (IGFs) e de suas proteínas carreadoras (IGFBPs). A concentração sérica destas substâncias pode refletir a função hepática. **Objetivo:** Avaliar a influência do transplante hepático cadavérico sobre o fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-I) e a sua proteína carreadora tipo 3 (IGFBP-3) em pacientes previamente cirróticos. **Metodologia:** Em um estudo prospectivo foram avaliados os valores séricos do IGF-I e IGFBP-3 em 25 pacientes masculinos, portadores de cirrose hepática, antes e 6 meses após a realização de transplante hepático cadavérico. Também foram avaliados os valores séricos de IGF-I e IGFBP-3 em 7 adultos saudáveis. **Resultados:** Antes do transplante hepático, o valor sérico médio do IGF-I (IGF-I 46,68 ng/mL vs. 208,6 ng/mL – grupo controle,  $p < 0,001$ ) e IGFBP-3 (IGFBP-3 1,02 ng/mL vs. 4,62 ng/mL- grupo controle,  $p < 0,05$ ) foram significativamente menores quando comparados com o grupo controle. Seis meses após o transplante hepático cadavérico os valores séricos médios do IGF-I e do IGFBP-3 atingiram níveis normais. Quando foram comparados com os valores pré-transplante, esses valores séricos cresceram significativamente (IGF-I pré-transplante: 46,68 ng/mL vs. 207,67 ng/mL pós-transplante,  $p < 0,001$  e IGFBP-3 pré-transplante: 1,02 ng/mL vs. 4,14 ng/mL pós- transplante,  $p < 0,05$ ). Correlações negativas foram encontrados entre os níveis séricos de IGF-I e os cofatores: MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) e idade. Para cada ano acrescentando na idade dos pacientes houve uma queda média de 2,41 ng/mL e para cada ponto acrescentando no escore MELD houve uma queda de 1,75 ng/mL no valor sérico do IGF-I. As mesmas correlações foram identificadas entre o IGFBP-3 e os cofatores: idade e MELD. Alterações na idade levaram a alterações nos valores séricos de IGFBP-3, para cada ano acrescentando houve queda de 0,42 ng/mL e para cada ponto acrescentado no escore MELD houve queda de 0,31 ng/mL nos valores séricos de IGFBP-3. **Conclusões:** Pacientes com cirrose hepática apresentam redução significativa nos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3. Essas alterações são normalizadas seis meses após um transplante hepático cadavérico realizado com sucesso. A idade e MELD tiveram influência nos valores séricos de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes cirróticos do sexo masculino, antes e após o transplante hepático cadavérico.

Palavras-Chave: Transplante de fígado. Fator de crescimento insulina símile. Proteína 3 de ligação a fator de crescimento insulina símile. Cirrose hepática.

## ABSTRACT

Insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding proteins in cirrhotics patients before and after orthotopic liver transplantation.

**Introduction:** The liver is the main source of serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins (IGFBPs) and the concentration of these proteins may reflect liver function. **Objective:** To determine the influence of orthotopic liver transplantation in the serum levels of IGF-I and IBFBP-3 in cirrhotics patients. **Methods:** In a prospective study serum levels of IGF-I and IGFBP-3 were determined in 25 male adult patients with end-stage liver disease before and six months after orthotopic liver transplantation. Serum levels of IGF-I e IGFBP- 3 were also determined in 7 control adults. **Results:** Before liver transplantation, medium values of serum IGF-I (IGF-I 46,68 ng/mL vs. 208,6 ng/mL – control group,  $p < 0,001$ ) and IGFBP-3 (IGFBP-3 1,02 ng/mL vs. 4,62 ng/mL-control group,  $p < 0,05$ ) were significantly lower compared to the control group. Six months after orthotopic liver transplantation the medium values of serum IGF-I e IGFBP-3 increased reaching normal levels. When compared with pre-transplantation, the medium values of serum IGF-I and IGFBP-3 increased significantly (IGF-I pre-transplantation: 46,68 ng/mL vs. 207,67 ng/mL post-transplantation,  $p < 0,001$  and IGFBP-3 pre-transplantation: 1,02 ng/mL vs. 4,14 ng/mL post-transplantation,  $p < 0,05$ ). Negative correlations were found between IGF-I and the following cofactors: MELD (Model for End-stage Liver Disease) and age. For each one year increased in the age of the patients, there was a decrease of 2,41 ng/mL in serum IGF-I. Each increase of one point in the MELD, there was a decrease of 1,75 ng/mL in serum IGF-I. There were also negative correlations between serum values of IGFBP-3 and age and MELD. Each one year of increase in patient's age there was a decreased of 0,42 ng/mL in the serum IGFBP-3 and for each increase of one point in the MELD there was a decreased in 0,38 ng/mL. **Conclusions:** Patients with liver cirrhosis show decreased levels of serum IGF-I and IGFBP-3. These changes are normalized after six month of successful orthotopic liver transplantation. Age and MELD correlate with serum values of IGF-1 and IGFBP-3 in male cirrhotic patients before and after liver transplantation.

Key words: Liver transplantation. Insulin-Like growth factor. Insulin-like growth factor binding protein 3. Liver cirrhosis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
1.1 OBJETIVO GERAL.....	13
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	14
2.1 CIRROSE HEPÁTICA .....	14
2.2 ETIOLOGIA DA CIRROSE HEPÁTICA.....	15
2.2.1 Cirrose alcoólica .....	15
2.2.2 Cirrose por hepatites virais .....	16
2.2.3 Outras causas de cirrose hepática .....	17
2.3 PATOGENIA DA CIRROSE HEPÁTICA .....	17
2.4 METODOS DE AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE E PROGNÓSTICO DA CIRROSE HEPÁTICA.....	18
2.5 CONSEQUÊNCIAS E COMPLICAÇÕES DA CIRROSE .....	20
2.6 TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	22
2.7 IGF-I .....	23
2.7.1 Eixo GH/ IGF-I .....	25
2.7.2 GH na cirrose hepática .....	25
2.7.3 IGF-I na cirrose hepática .....	26
2.7.4 Proteína carreadora do IGF – Tipo 3 (IGFBP-3) .....	26
2.7.5 Influência do transplante hepático na IGF-I e na IGFBP-3.....	27
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	29
3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	29
3.2 PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	31
3.3 PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	32
3.4 GRUPO CONTROLE.....	32
3.5 CÁLCULO DO MELD .....	32
3.6 ANÁLISES CLÍNICAS LABORATORIAIS.....	33

3.7 AGRUPAMENTO DOS PACIENTES E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS .....	36
<b>4 RESULTADOS</b> .....	37
4.1 ESTATÍSTICA DO IGF-1 NO PRÉ E PÓS – TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO .....	37
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DA CORRELAÇÃO ENTRE O IGF-I E AS VARIÁVEIS.....	38
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO IGFBP-3 NO PRÉ E PÓS – TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO.....	39
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DA CORRELAÇÃO ENTRE O IGFBP-3 E AS VARIÁVEIS.....	41
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	42
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
<b>ANEXOS</b> .....	58

## 1. INTRODUÇÃO

O fígado é um dos mais complexos órgãos do corpo humano, estando envolvido em cerca de 5000 funções, recebendo 2 suprimentos sanguíneos distintos, sendo composto por 5 tipos celulares diferentes e um complexo arcabouço extracelular.

Dentre as funções em que o fígado encontra-se direta ou indiretamente envolvido, destaca-se a produção e regulação de vários hormônios que atuam de forma endócrina, parácrina ou autócrina. O eixo relacionado ao hormônio do crescimento, ao fator do crescimento insulina-símile 1 e 2 (IGF-I e IGF-II) e seus carreadores plasmáticos (IGFBP 1, IGFBP 2, IGFBP 3, IGFBP 4, IGFBP 5 e IGFBP 6), está diretamente ligado com a adequada função hepática (BRAUNWALD *et al.*, 2001).

O hormônio do crescimento (GH) é o mais abundante hormônio da adeno-hipófise, sendo já expresso no início da vida fetal. Sua secreção pulsátil é controlada por fatores hipotalâmicos e periféricos. O GHRH (hormônio liberador do hormônio do crescimento) é um peptídeo hipotalâmico de 44 aminoácidos que estimula a síntese e liberação de GH. A somatostatina é um peptídeo sintetizado na área pré-óptica medial do hipotálamo e inibe a secreção do GH. Este hormônio também é expresso em tecidos periféricos incluindo o trato gastrointestinal e o pâncreas, onde atua de modo a inibir a secreção hormonal. O IGF-I, o mediador periférico para ações do GH, exerce um efeito inibitório na produção de GH, assim como os estrogênios. As taxas de secreção do GH também são influenciadas pela idade, declinando consideravelmente com o avançar do tempo, e por fatores nutricionais.

O GH exerce efeitos diretos sobre diversos órgãos e tecidos, sendo o fígado o local com maior número de receptores. Este hormônio leva o órgão a aumentar a síntese proteica e a produzir de cerca de 90% do IGF-I (CONCHILLO; PIETRO; QUIROGA, J 2007). Diversos efeitos fisiológicos do GH são realizados indiretamente através do IGF-I. Este polipeptídeo está ligado a uma das seis proteínas de ligação (IGFBP 1-6), que regulam a sua bioatividade tecidual. A IGFBP-3 é a principal carreadora plasmática do IGF-I e seus níveis são dependentes do GH e de fatores nutricionais.

As concentrações séricas de IGF-I são profundamente afetadas por diversos fatores fisiológicos. Os níveis aumentam durante a puberdade e declinam

subsequentemente durante o processo do envelhecimento. Como o GH é o principal determinante da síntese hepática de IGF-I, as alterações da síntese ou função do GH e até mesmo alterações da função hepática reduzem os níveis de IGF-I.

O eixo GH/IGF-I atua como fator anabólico, aumentando a síntese e o armazenamento de proteínas, lipídios e carboidratos. Também é importante agente na ação da insulina, no controle de tolerância a glicose, no crescimento ósseo e na função muscular global.

Sua deficiência manifesta-se no adulto através de:

- Diminuição da energia
- Pouca concentração
- Aumento da massa gordurosa corporal
- Depósito de gordura central
- Diminuição da massa corporal magra
- Redução da capacidade de exercício
- Redução da captação de O<sub>2</sub>
- Diminuição da função cardíaca
- Alteração do perfil lipídico
- Aterosclerose
- Obesidade central
- Resistência a insulina
- Diabetes Melito
- Desnutrição

A cirrose é um processo degenerativo do tecido hepático que culmina em lesão hepatocelular, formação de tecido conjuntivo e regeneração hepatocelular irregular e desorganizada. O conceito atual de cirrose baseou-se na definição proposta por Rossle em 1930 (MINCIS, 2006).

Existem diversas doenças hepáticas que podem evoluir para hepatopatia crônica e na sequência cirrose hepática, entre elas as mais frequentes são: hepatopatia alcoólica, hepatopatia viral por hepatite C e hepatite B, hepatopatias metabólicas e as hepatopatias autoimunes.

Há diversas consequências e complicações decorrentes da cirrose, sendo que tais processos aumentam consideravelmente a morbidade e mortalidade de seus portadores. Dentre as principais consequências destacam-se a hipertensão da

veia porta e suas complicações (ascite e varizes do trato gastrointestinal), alterações hematológicas, alterações hemodinâmicas sistêmicas e pulmonares (síndrome hepatopulmonar) e alterações da função de síntese (COELHO, 2006).

Dentro do arsenal terapêutico para o tratamento da cirrose hepática e das suas complicações o transplante hepático é o único método que oferece a recuperação da função hepática, associado à melhora da qualidade de vida e aumento significativo da sobrevida em cinco anos.

Com a melhora nas técnicas, cuidados pré e pós-operatórios, melhores métodos diagnósticos e novas drogas imunossupressoras, os índices de sobrevida nos melhores centros já chegam a 87% e 80% em um e cinco anos respectivamente (UNOS, 2001).

Devido à estabilização e a longa sobrevida pós-operatória, os principais grupos e centros de transplante hepático focam-se em melhorar a qualidade de vida dos seus pacientes. Dentro deste enfoque há na literatura estudos abordando a relação hormonal pré e pós-transplante hepático, porém sem respostas definitivas ou protocolos já estabelecidos.

Diante deste novo enfoque nos pacientes transplantados, avaliamos no presente estudo a influência do transplante hepático no nível sérico do IGF-I e IGFBP-3.

## 1.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo foi realizado para avaliar o efeito do transplante hepático cadavérico sobre o fator do crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-I) e de sua proteína carreadora tipo 3 (IGFBP-3), em pacientes do sexo masculino e previamente portadores de cirrose hepática por diferentes etiologias.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A fim de atingir o objetivo geral, os seguintes objetivos específicos foram estabelecidos:

- Determinar os valores do fator do crescimento insulina-símile tipo 1 e de sua proteína carreadora (IGFBP-3) em pacientes do sexo masculino, submetidos à transplante hepático cadavérico por cirrose hepática, antes e após o transplante;
- Determinar se existe correlação entre estas substâncias com as variáveis: idade e MELD.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CIRROSE HEPÁTICA

O termo cirrose foi introduzido na literatura médica em 1819 por Laennec derivado da palavra grega **Κίρρος** que significa amarelo-alaranjado. Porém, a cirrose havia sido inicialmente descrita e observada no século IV a.C por um aforisma hipocrático que dizia: “Em casos de icterícia, é um mau sinal quando o fígado se torna duro” (CHEN, T.S; CHEN, P.S, 1984).

O conceito atual de cirrose foi proposto por Rossle em 1930, sendo necessários três fenômenos para caracterizar a presença de cirrose: lesão hepatocelular, formação de tecido conjuntivo e tendência dos hepatócitos à regeneração irregular. Do ponto de vista anatomopatológico, conceitua-se cirrose hepática como uma doença crônica do fígado na qual ocorreram destruição difusa, com regeneração irregular dos hepatócitos e na qual o aumento do tecido conjuntivo resulta em desorganização da arquitetura lobular e vascular (CONN; ATTERBURY, 1987). Deve-se diferenciar a cirrose da fibrose hepática, nesta não encontramos a presença de nódulos de regeneração hepática e somente tecido conjuntivo e matriz extracelular . Porém se há persistência da lesão hepatocelular a fibrose poderá progredir para um quadro de cirrose (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMANN, 2011).

Quando em sua fase terminal , a cirrose apresenta alta morbimortalidade. É a décima principal causa de óbito nos Estados Unidos – cerca de 26.000 óbitos/ ano. Quando considera-se as décadas mais produtivas de vida (entre 35- 54 anos), a cirrose apresenta uma mortalidade de 18 para cada 100.000 habitantes (YOON; YI, 2008). (GRÁFICO 1).

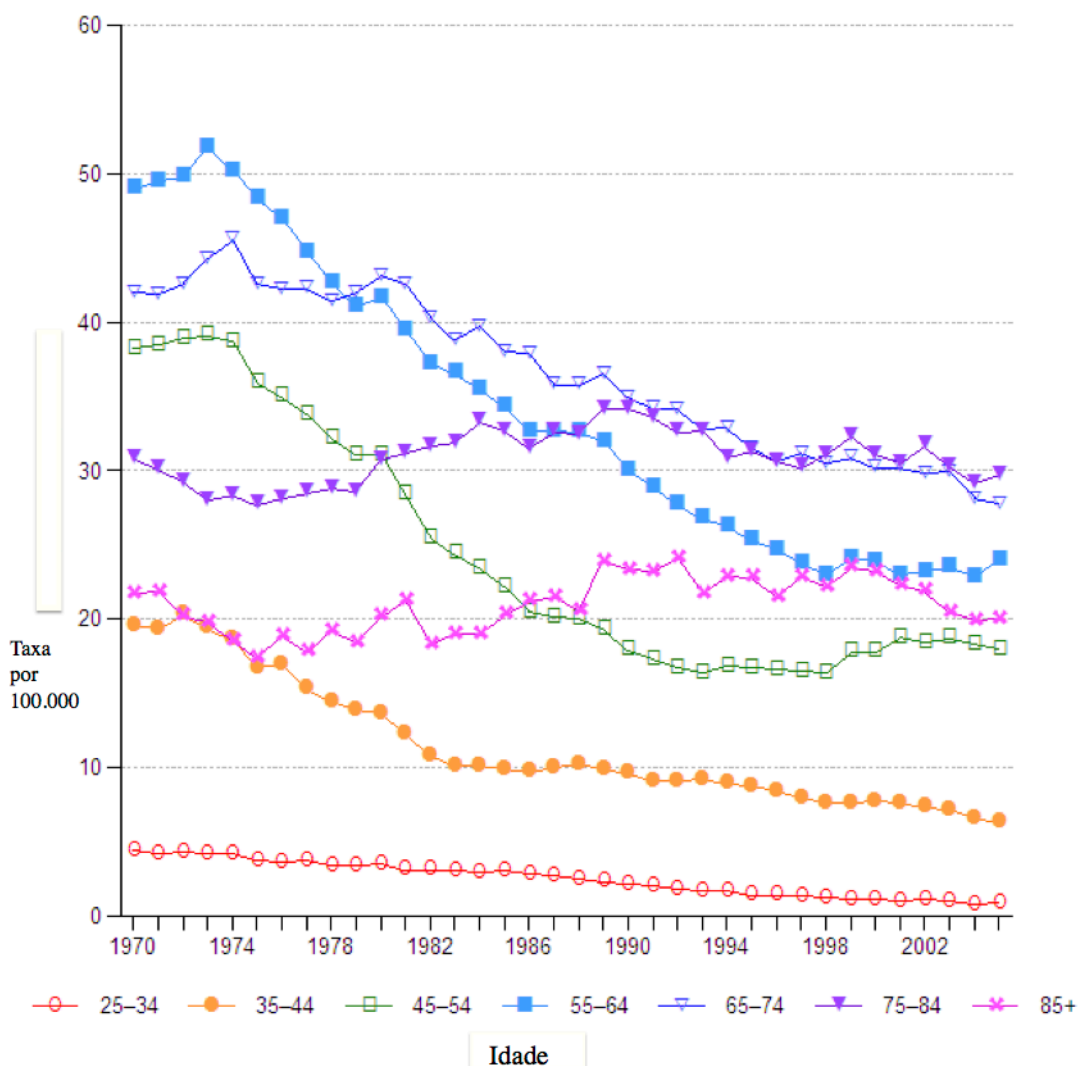


GRÁFICO 1 – TAXA DE MORTALIDADE ESPECIFICA POR CIRROSE HEPÁTICA DE ACORDO COM A IDADE NOS ESTADOS UNIDOS ENTRE 1970-2005  
ADAPTADO: YOON;YI (2008)

Segundo dados oficiais do Ministério da Saúde, morreram no Brasil em 2009, 9.355 pacientes por cirrose hepática, sendo esta causa de mortalidade mais prevalente no sudeste e nordeste brasileiro (DATASUS, 2009)

## 2.2 ETIOLOGIA DA CIRROSE HEPÁTICA

### 2.2.1 Cirrose alcoólica

Ao se estudar a etiologia da cirrose hepática, observa-se que a causa mais comum em países ocidentais é a cirrose alcoólica (CHEDID; MENDENHALL; GARTSIDE, 1991; SHERON, 2000; BECKER *et al.*, 1996). Entretanto, somente

uma pequena porcentagem de indivíduos etilistas (cerca de 20%) desenvolve cirrose. O risco relativo para o desenvolvimento de cirrose em consumidores de 28-41 unidades de álcool por semana num período de 12 anos (sendo que cada unidade corresponde a 7 gramas de álcool – 1 copo de vinho ou 270 ml de cerveja) é de 3% para homens e 4% para mulheres (SHERON, 2000). As mulheres apresentam risco relativo significativamente maior de desenvolvimento de cirrose em qualquer nível de consumo de álcool (BECKER *et al.*, 1996; LOFT; OLESEN; DOSSING, 1987; MORGAN; SHERLOCK, 1977).

### 2.2.2 Cirrose por hepatites virais

Entre as hepatites virais, tanto a hepatite viral tipo B como a tipo C podem evoluir para cirrose hepática.

A hepatite B é um problema de saúde pública mundial (WHO, 2001), sendo que a infecção crônica pelo vírus leva ao aumento de mortalidade em 5,2 vezes quanto comparada com a população geral (MARCO *et al.*, 1999). A transmissão em áreas de alta prevalência ocorre principalmente de maneira perinatal (via vertical). Em áreas de baixa prevalência a transmissão é predominantemente através do contato sexual (MADDREY, 2000).

A frequência de cronicidade é influenciada pela idade em que o indivíduo se infecta. Cerca de 90% dos neonatos infectados e 50% das crianças se tornarão cronicamente infectados (MACMAHON *et al.*, 1985). Em contraste, apenas 5- 10% dos adultos imunocompetentes desenvolverão hepatite crônica. Dos portadores crônicos, uma parcela poderá evoluir para cirrose e suas complicações (CHEN, 1997).

A hepatite por vírus tipo C é considerada uma das principais causas de doença hepática no mundo e uma epidemia mundial silenciosa (COHEN, 1999; CRABB, 2001). Raramente causa hepatite fulminante, porém torna-se crônica em 85% dos indivíduos infectados (PRESCOTT; SIMMONDS, 1998).

A transmissão, antes de 1992, era predominantemente por transfusão sanguínea. Atualmente, além desta causa, destacam-se o uso de drogas endovenosas, uso de cocaína intranasal, cirurgia, transmissão vertical e transmissão sexual (ALTER *et al.*, 1992; LE POGAM; GONDEAU; BACQ, 1999).

Dos pacientes que apresentam hepatite crônica por VHC, cerca de 10-22% evoluem para cirrose hepática no decorrer dos anos. Os pacientes com VHC apresentam maior risco de evolução para cirrose do que os portadores de VHB.

### 2.2.3 Outras causas de cirrose hepática

Além das principais etiologias de cirrose já descritas, outras doenças hepáticas podem evoluir para cirrose.

- Cirrose biliar primária – caracterizada por lesão dos ductos biliares intra-hepáticos, inflamação periportal e fibrose progressiva;
- Cirrose biliar secundária – decorrente de obstrução crônica da via biliar;
- Hemocromatose – caracterizada por deposição crônica de ferro no parênquima hepático;
- Doença de Wilson – Distúrbio metabólico hereditário do metabolismo do cobre, culminando em acúmulo deste metal em vários órgãos;
- Cirrose Hepática por esteatohepatite não alcoólica.
- Hepatites autoimunes;
- Distúrbios metabólicos hereditários como: Deficiência de alfa 1 anti-tripsina, galactosemia, glicogenoses, Intolerância a frutose e outros;
- Drogas e toxinas.

## 2.3 PATOGENIA DA CIRROSE HEPÁTICA

O processo que culmina no desenvolvimento da cirrose hepática inicia-se após injúria hepatocelular persistente e morte celular contínua. O agente causal deverá, portanto, atuar durante longo período de tempo para produzir cirrose (COELHO, 2006).

Esse mecanismo de lesão contínua estimula a formação de fibrose tecidual, que geralmente é considerada parte do processo de reparação tecidual. Existe no fígado humano, em condições normais, uma mesma proporção de colágeno tipo I e tipo III e estes se distribuem de forma semelhante, com localização nos tratos portais, nas veias hepáticas, nas paredes arteriais e nos espaços de Disse (ROJKIND; GREENWEL, 1992).

Nos estágios iniciais da fibrose, em que o aumento do conteúdo de colágeno não é tão grande, os colágenos tipo I e III apresentam-se em proporções semelhantes às encontradas no fígado normal. Nas cirroses avançadas, o conteúdo de colágeno aumenta cerca de 5-7 vezes, com o predomínio de colágeno tipo I e aumento da relação entre o tipo I e o III. Tal alteração na proporção e distribuição é fator importante na distorção da arquitetura hepática e resultará em algumas complicações encontradas nas fases avançadas da cirrose (BOSCH; GARCIA-PAGAN, 2000).

Em condições normais o fígado é um órgão quiescente em termos de proliferação celular, com apenas 0,0012% a 0,01% dos hepatócitos em fase de mitose (STARZL *et al.*, 1977; FAUSTO; WEBER, 1994; DIEHL; RAI, 1996; MICHALOPOULOS; DEFRANCES, 1997). Esse baixo índice de renovação celular pode ser alterado por injúrias tóxicas ou ressecções cirúrgicas.

A repetida replicação dos hepatócitos, devido à cirrose ou outra doença crônica, pode causar alteração no DNA e expressão inadequada ou aumentada de oncogenes, levando ao hepatocarcinoma, fato este observado em humanos (COURT *et al.*, 2002; KITAMURA; WATANABE; SATO, 1998; LEEVY, 1998).

A atividade da telomerase é associada à replicação celular. Em um fígado normal, sua atividade é desprezível, porém, está ligeiramente aumentada na cirrose e na hepatite e muito aumentada no carcinoma hepatocelular (COURT *et al.*, 2002; TAHARA *et al.*, 1995).

## 2.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE GRAVIDADE E PROGNÓSTICO DA CIRROSE HEPÁTICA

A adequada avaliação da função hepática nos pacientes cirróticos é imprescindível para estimar o seu prognóstico e assegurar baixos índices de complicações e baixa morbimortalidade após procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos. Até o início deste século, o escore de *Child-Turcotte-Pugh* permanecia como o mais aceito e difundido sistema de avaliação da disfunção hepática nesses pacientes, sendo igualmente capaz de avaliar os resultados pós-operatórios quando os mesmos eram submetidos a cirurgias eletivas e de urgência (FARNSWORTH *et al.*, 2004).

O escore de *Child – Turcotte* modificado por Pugh (1973) consiste em uma avaliação global da função hepática. Tal teste inclui duas variáveis clínicas e três índices bioquímicos. Entre os parâmetros clínicos avaliados utilizam-se a encefalopatia e o grau de ascite. Dos critérios bioquímicos são avaliados a bilirrubina total, albumina sérica e o tempo de protrombina.

O escore de *Child – Turcotte- Pugh* é classificado e pontuado de acordo com a figura abaixo (Figura 1):

Classificação de Child - Pugh			
Pontuação	1	2	3
Encefalopatia	Nenhuma	1-2	3-4
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina	1-2	2-3	> 3
Albumina	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
TP (Seg. prolongados)	1-4	4-6	> 6
Classe A = 5-6 pontos; Classe B = 7-9 pontos; Classe C = 10-15 pontos			

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO ESCORE DE CHILD-PUGH.

A taxa de mortalidade operatória para as classes de *Child- Turcotte- Pugh A*, *B* e *C* são da ordem de 0% a 5%, 10 – 15 % e maior que 25 %, respectivamente. (PUGH; MURRAY-LYON; DAWSON, 1973)

Outro método de avaliação da função hepática utilizado amplamente nos centros de transplante hepático é o MELD (*Model for End-stage Liver Disease*).

Hoje, o MELD é reconhecido mundialmente como uma poderosa ferramenta para análise da disfunção hepática nos pacientes cirróticos (KAMATH; KIM, 2007). Ele foi originalmente criado para avaliar a gravidade e o prognóstico a curto- prazo da doença hepática em pacientes cirróticos submetidos ao procedimento TIPS - *Transjugular Intra-hepatic Portossistemic Shunt-* (MALINCHOC *et al.*, 2000), mas teve sua abrangência ampliada, uma vez verificada sua aplicabilidade como preditor de sobrevida a curto-prazo nos pacientes com doença hepática terminal (KAMATH *et al.*, 2001).

Atualmente, ele é considerado mais preciso que o escore *Child-Turcotte-Pugh* (BROWN *et al.*, 2002) e preferível por uma série de razões. Dentre elas, podem ser citadas a não utilização de critérios subjetivos de análise para sua elaboração e a fundamentação em dados objetivos, simplificados e globalmente reproduzíveis, permitindo por meio de cálculos matemáticos estratificar o risco de óbito de pacientes com doença hepática terminal.

Uma vez que o MELD é capaz de avaliar com maior precisão a gravidade da doença hepática e estratificar os pacientes com maior risco de óbito, ele se configura num instrumento ideal para priorizar o transplante hepático àqueles com maior risco de óbito (KAMATH *et al.*, 2001; WIESNER *et al.*, 2003; KAMATH; KIM, 2007).

## 2.5 CONSEQUÊNCIAS E COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA

As alterações produzidas pela cirrose no fígado modificam completamente os aspectos macroscópicos e histológicos, assim como a sua micro e macro vascularização. Em consequências destas mudanças surgem varias alterações fisiopatológicas (COELHO, 2006).

A hipertensão portal é definida como uma pressão no sistema portal acima de 25-30 cm de água quando medida no transoperatório ou quando a pressão sinusoidal transmitida a partir da veia hepática é superior a 4mmHg. Em condições normais a pressão dentro do sistema porta é baixa, inferior a 10-15 cm de água (COELHO, 2006).

Pode classificar-se a hipertensão portal em: pré-hepática, intra-hepática ou pós-hepática. Na cirrose hepática essa hipertensão é intra-hepática, ou seja, ocorre nos espaços porta e sinusóides. A alteração mais característica da hipertensão portal é o desenvolvimento de circulação colateral entre o sistema porta e a circulação sistêmica.

A circulação colateral levará à consequências clinicas da hipertensão portal sendo as varizes de esôfago e gástricas as mais temidas e com maior mortalidade. Cerca de 25% dos pacientes cirróticos com sangramento digestivo alto morrem na primeira semana e 65% vão a óbito dentro do primeiro ano após o episódio de sangramento inicial (SMITH; GRAHAM, 1982).

Outra complicação associada à hipertensão portal é a ascite. A ascite representa um desequilíbrio entre os fatores que favorecem a exsudação de líquido

do compartimento vascular e os que mantêm o volume vascular. Existem duas principais teorias sobre a fisiopatologia da ascite, a teoria *do underfill* e a teoria do *overflow*. A primeira admite que o sequestro de líquido na cavidade peritoneal, gerando uma redução da volemia efetiva, traria a retenção de sódio e água visando repor a volemia. Já na segunda, o fator primário seria uma sequência de alterações do sistema natriurético com modificações na retenção de sódio (LIBERMANN; DENISON; REYNOLDS 1970).

Outra teoria discute sobre a dilatação arteriolar periférica, sugerindo que a uma vasodilatação esplâncnica, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático facilitam a retenção de sódio (SCHIER *et al.*, 1988).

A ascite está associada à descompensação da função hepática e a pior prognóstico. No paciente com cirrose a sobrevida média é de 50% após 1 ano e de 20% após 5 anos do aparecimento da ascite (ARROYO *et al.*, 1996).

Outra complicação relacionada ao paciente cirrótico com ascite é a peritonite bacteriana primária (PBE). Esta condição caracteriza-se pela infecção do líquido ascítico, quase sempre por uma única bactéria e pela presença de mais de 250 células polimorfinucleares por milímetro cúbico do líquido ascítico (GARCIA-TSAO, 1992).

A PBE é uma condição grave e com mortalidade próximo a 70%, em média. Esta vem diminuindo devido ao diagnóstico mais precoce e ao tratamento com antibióticos de amplo espectro (MIHAS *et al.*, 1992; TOLEDO; SALMERON; RIMOLA 1993).

Além das complicações citadas acima, ocorre na cirrose desequilíbrio energético, alterações do metabolismo global e do catabolismo, resultando clinicamente em desnutrição calórico-proteica. A prevalência de desnutrição em pacientes com cirrose é extremamente elevada (MERLI *et al.*, 1994; MERLI; RIGGIO; DALLY, 1996).

O estado nutricional em paciente com doença hepática crônica afeta o prognóstico e aumenta o índice de complicações e infecções relacionadas a cirrose (SELBERG *et al.*, 1997).

A etiologia da desnutrição em cirróticos é multifatorial: baixa ingestão, má absorção, perda proteica intestinal, baixa síntese hepática, alterações metabólicas e hormonais (McCULLOUGH; TAVILL, 1991).

## 2.6 TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante hepático foi realizado pela primeira vez em humanos no início da década de 60 por Thomas E. Starzl *et al.* (1963), possuindo resultados desfavoráveis nas primeiras duas décadas iniciais.

A partir de 1979, com a introdução da ciclosporina no tratamento dos pacientes submetidos a transplante hepático, obteve-se melhora nos índices de sobrevida, atingindo cerca de 70% em 1 ano (CALNE *et al.*, 1979).

No Brasil o primeiro transplante hepático foi realizado em 1968 por Marcel C. Machado, porém sobrevida superior a 1 ano foi somente alcançado no ano de 1985 em um transplante de fígado realizado por Silvano Raia. (COELHO, 2006)

Desde então, foram realizados na Europa mais de 100.000 transplantes hepáticos, sendo que em 2010 foram realizados 4941 transplantes de fígado (ELTR, 2011). Nos Estados Unidos, houve nos últimos dez anos um aumento progressivo do número de transplantes realizados, atingindo uma média próxima a 6.000 transplantes /ano em 2009 e 2010 (UNOS, 2011).

No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, em 2011 foram realizados 1.492 transplantes hepáticos, sendo 1.388 transplantes cadavéricos – realizados por 57 equipes de transplante (ABTO, 2012).

A melhora da sobrevida alcançada nas últimas duas décadas é decorrente de diversos fatores, tais como: melhoria das técnicas cirúrgicas, progresso no cuidado pós-operatório, drogas imunossupressoras, novas drogas antimicrobianas e novos antivirais (PEREZ; CASTROAGUDIN, 2010). Com tais avanços, os transplantes hepáticos atingem atualmente sobrevida de 82% em 1 ano e 70% em 5 anos (ELTR, 2011).

Devido à estabilização e a longa sobrevida pós-operatória, os principais grupos e centros de transplante hepático focam-se em melhorar a qualidade de vida dos seus pacientes. Em um estudo conduzido por Levy *et al.* (1995), 573 pacientes submetidos a transplante hepático foram avaliados quanto a qualidade de vida antes e após o transplante. Questionários abrangendo tópicos como autoestima, auto percepção, percepção de saúde, habilidade funcional e capacidade de trabalho foram distribuídos a pacientes 1, 2 e 5 anos após o transplante hepático. Todos os

escores obtidos foram superiores após o transplante, indicando melhora importante da qualidade de vida. Esses resultados são similares aos encontrados por Commander, Neuberger e Dean em 1992 e por Tarter *et al.* em 1988.

## 2.7 IGF-I

As IGFs (IGF tipo 1 e IGF tipo 2) foram originalmente descritos por *Salmon e Daughaday* em 1957 e chamados inicialmente de fatores de sulfatação (SALMON; DAUGHADAY, 1957). Tal denominação era devido a capacidade de incorporar sulfato a cartilagem. Em 1972 a nomenclatura foi alterada para somatomedina C e somatomedina A, respectivamente. Após o aparecimento do sequenciamento de aminoácidos, foram identificadas substâncias que atuavam com características semelhante a insulina; verificou-se que estas moléculas eram as somatomedinas e as renomearam para IGF-I e IGF-II (DAUGHADAY, 2006).

A IGF-I é um polipeptídeo de cadeia única, composto por 70 aminoácidos. Assim como a insulina, os IGFs possuem cadeias A, B e C; porém com cadeia C ativa e com um cadeia D constituída de carboxila. (FIGURA 2)

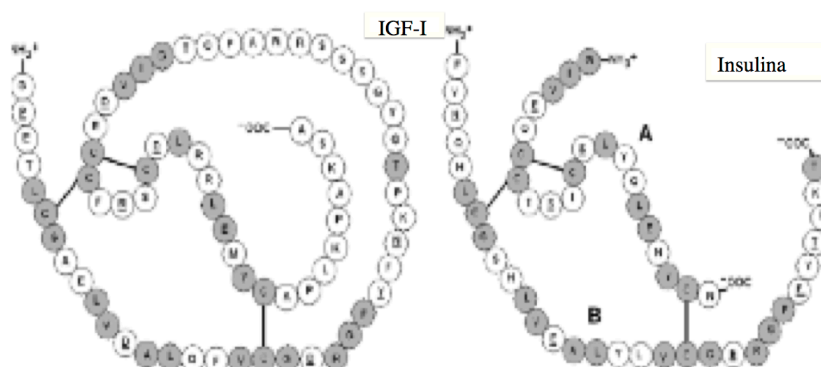


FIGURA 2 - SEQUÊNCIA DE AMINOACIDOS DO IGF-I E DA INSULINA HUMANA  
ADAPTADO: BONEFELD E MOLLER (2011)

Apesar de ser sintetizado em vários tecidos, a maior fonte de IGF-I é o fígado (DAUGHADAY; ROTWEIN, 1989). Este fator de crescimento atua de maneira endócrina em diversos tecidos e órgãos, mas também de forma parácrina e

autócrina – aumentando a produção local dele mesmo (BONEFELD E MOLLER, 2011).

A maioria dos efeitos hormonais do IGF-I é mediada pelo receptor do próprio fator (receptor IGF-I). Tal receptor é composto de duas subunidades alfa – extra celular e duas subunidades beta – transmembrana, sendo membro da família dos receptores tirosina-quinase. (FELD; HIRSCHBERG, 1996; LE ROITH, 1997). O IGF-I liga-se com alta afinidade a esse receptor e através dele produz o seus efeitos mitogênicos, e anabólicos. Liga-se também com menor afinidade a receptores de insulina, onde atua produzindo efeitos semelhantes a própria insulina (BONEFELD, 2011).

O IGF-I possui distintos efeitos no metabolismo de proteínas e carboidratos. Estimula a preservação de nitrogênio e o armazenamento de carboidratos (glicogênio). Guler, Zapf e Froesch (1987) demonstraram que o IGF-I, em indivíduos hígidos, inibe a quebra de proteínas. Outros autores evidenciaram que o IGF-I estimula a síntese proteica quando há reservas proteicas adequadas (UMPLEBY; RUSSELL-JONES, 1994; LING *et al.*, 1995).

A administração exógena de IGF-I provoca hipoglicemia, através do consumo de glicose periférica e inibição da gliconeogenese (JONES; CLEMMONS, 1995; BOULWARE *et al.*, 1992).

O IGF-I e o GH parecem afetar o sistema imune em diversos níveis. Esses hormônios aumentam a produção de TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa) pelos macrófagos e monócitos (RENIER *et al.*, 1996) e regulam a atividade dos neutrófilos NK (natural killers) (AUERNHAMMER *et al.*, 1996).

Inoue *et al.* (1995) demonstraram que em modelos de ratos com sepse intra-abdominal, o IGF-I melhorou a resposta do hospedeiro e aumentou a sobrevivência. As contagens laboratoriais evidenciaram maior concentração de células polimorfonucleares e menor quantidade de bactérias no líquido peritoneal.

De Benedetti *et al.* (1997) mostraram que a interleucina 6 reduz a síntese de IGF-I. Propst *et al.* (1993) evidenciaram aumento de interleucina 6 em pacientes portadores de hepatopatia crônica e esses níveis são ainda maiores em pacientes portadores de PBE. Tais evidências podem contribuir para desnutrição e déficit de IGF-I encontrados em pacientes cirróticos e com PBE de repetição.

O IGF-I também atua estimulando a síntese óssea e mineral. Esse efeito também foi demonstrado por Kudo *et al.* (1996).

### 2.7.1 Eixo GH/ IGF-I

O GH é produzido de maneira pulsátil na porção anterior da glândula hipófise. A sua produção é estimulada por hormônios hipotalâmicos, GHRH e pela grelina (SMITH; JIANGH; SUN, 2005; LENGYEL, 2006). O controle da secreção de GH é complexo, envolvendo receptores alfa- 1 e alfa-2, receptores beta adrenérgicos, receptores dopaminérgicos e outros. Concentrações séricas aumentadas de IGF-I, glicose, ácidos graxos e cortisol inibem a secreção de GH. Estrogênio, grelina, testosterona, sono e exercícios aumentam a sua liberação (FANCIULLI; DELITALA, A; DELITALA, G., 2009).

Os níveis de GH declinam durante a idade e apresentam grande variações entre os indivíduos. (GIORDANO *et al.* 2008).

O GH possui efeito diabetogênico no metabolismo de carboidratos e lipídios, promove a retenção de água e sódio e estimula a produção de IGF-I no fígado e outros tecidos. Pacientes portadores de deficiência de GH possuem massa muscular 10% menor do que indivíduos sadios (SALOMON *et al.*, 1989).

### 2.7.2 GH na cirrose hepática

Pacientes portadores de cirrose apresentam alterações no padrão de secreção do GH, com elevação do nível sérico basal, aumento da secreção diária e tempo de meia-vida maior, quando comparado a grupos controle (SHANKAR, 1986; CUNEO, 1995).

A resposta hepática ao GH está diminuída na hepatopatia crônica, tendo como consequência a redução dos níveis sérico de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 (ASSY *et al.*, 2008) . Isto leva, por falência do mecanismo de contra-regulação, ao aumento sérico do GH. Esse aumento manifesta-se clinicamente com retenção de líquidos e de sódio, que são alguns sinais da cirrose em fases avançadas (BONEFELD, 2011).

### 2.7.3 IGF-I na cirrose hepática

Baixos níveis séricos de IGF-I são observados em pacientes com cirrose hepática, insuficiência renal crônica, desnutrição e outras doenças (CLEMMONS *et al.*, 1981; MOHAN E JAYA RAO, 1979; FRYSTYK *et al.*, 1999). A queda dos níveis de IGF-I em hepatopatias crônicas ocorre, em parte, pela redução da produção hepática e também pela menor sensibilidade hepática aos receptores de GH (SHEN *et al.*, 1998; LEROITH *et al.*, 1997).

Existe uma alta correlação dos níveis de IGF-I com a avaliação da função hepática, assim como ocorre com a albumina, protrombina e outros. (CUNEO *et al.*, 1995; ASSY *et al.*, 2008). Wu *et al.* (2004) demonstraram que a dosagem de níveis séricos de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 podem ser utilizados como parâmetros bioquímicos para avaliar a função hepática.

Os resultados de um estudo conduzido por Jeyaratnaganthan *et al.* (2010) mostrou que a bioatividade do IGF-I no líquido ascítico é maior que a sua bioatividade sérica em pacientes com cirrose hepática alcoólica.

Os níveis séricos diminuídos de IGF-I em cirróticos também estão relacionados a baixa densidade óssea desses pacientes (GORAL; SIMSEK; METE, 2010; GEORGE; GANESH; ACHARYA, 2009). Doenças do metabolismo ósseo são comuns e importantes complicações da cirrose, sendo que a osteoporose é encontrada em 20%-50% dos cirróticos (GALLEGO-ROJO *et al.*, 1998).

### 2.7.4 Proteína carreadora do IGF – Tipo 3 (IGFBP-3)

O IGF-I e IGF-II são transportados no plasma por proteínas específicas chamadas de proteínas carreadoras de IGFs (IGFBPs). Existem 6 tipos de IGFBP, numeradas de 1 a 6. A mais abundante e que está ligada a cerca de 95% do IGF-I circulante é a IGFBP – 3 (KELLEY *et al.*, 1996).

As proteínas carreadoras restringem a biodisponibilidade do IGF-I e funcionam como reservatórios plasmáticos. Também regulam o transporte do IGF-I entre o intra e o extravascular (BONEFELD E MOLLER, 2011).

O IGFBP-1 e IGFBP-3 são as proteínas carreadoras mais estudadas e descritas. Ambas são sintetizadas por hepatócitos e a IGFBP-3 também é produzida pelas células de Kupffer hepáticas (SCHARF *et al.*, 1996; VILLAFUERTA *et al.*,

1994). Em condições normais existe uma correlação positiva entre os níveis de GH e a concentração plasmática de IGFBP-3 (BLUM *et al.*, 1993). Há controvérsias em relação a influência dos níveis plasmáticos de IGF-I e a concentração sérica dos seus carreadores. Um artigo demonstrou que não existe relação entre os níveis de IGF e de seus carreadores, enquanto outros autores encontraram relação entre esses níveis séricos. (KANETY *et al.*, 1993; BALE; CONOVER, 1992).

A ligação entre o IGFBP-3 e o IGF-I é um complexo proteico ternário, que estabiliza a molécula do IGF-I e aumenta o seu tempo de meia-vida. A clivagem deste complexo por uma protease (PSA) disponibiliza o IGF-I para atuar nos tecidos e receptores alvos (BONEFELD, 2011).

Somente cerca de 1% da concentração total do IGF-I circulando livre no plasma, portanto as proteínas carreadoras (principalmente a IGFBP-3) exercem um papel importante na bioatividade do IGF-I e do eixo GH/IGF-I (FERRY; CERRI; COHEN, 1999).

Existem também diversos mecanismos pelos quais as proteínas carreadoras de IGF regulam o crescimento celular e a apoptose. Tais mecanismos são independentes da atuação do IGF-I (BONEFELD E MOLLER, 2011).

Sabe-se que na cirrose, devido a redução da função de síntese, esses carreadores e IGF-I apresentam níveis séricos reduzidos e tal redução parece estar correlacionada com a intensidade de disfunção hepática (SHEN *et al.*, 1998; LEROITH *et al.*, 1993, OTTESEN; BENDTSEN; FLYVBJERG, 2001).

#### 2.7.5 Influência do transplante hepático no IGF-I e no IGFBP-3

Em crianças com doenças hepáticas em estágios avançados o transplante hepático foi capaz de corrigir os erros e deficiências do eixo GH/IGF-I (PASQUALINI *et al.*, 1994; SARNA *et al.*, 1995, MAES; SOKAL; OTTE, 1997).

Infante *et al.* (1998), realizaram dosagens séricas de GH e IGF-I de 14 crianças com doença hepática avançada e com indicação de transplante hepático ortotópico. As coletas foram realizadas cerca de 4 meses antes e de 4 meses a 4 anos após o transplante hepático. Todos os pacientes apresentavam níveis séricos de IGF-I abaixo dos valores considerados normais para idade antes do transplante, e tais valores foram reestabelecidos após o transplante hepático.

Buzi *et al.* (1998), encontraram resultados semelhantes quando compararam os níveis de IGF-I e IGFBP-3 em crianças com cirrose hepática antes e após o transplante hepático. Nestes, o transplante hepático também restaurou a níveis normais os valores do IGF-I e de suas proteínas carreadoras.

Schalch *et al.* (1998), compararam os valores encontrados em 10 pacientes (4 crianças e 6 adultos) portadores de doença hepática crônica antes e após o transplante hepático. Tais autores avaliaram o IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 e IGFBP-4 e observaram que os valores séricos do IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 eram significativamente menores que os controles no pré-transplante. Esses valores atingiam níveis séricos semelhantes aos controles no período pós transplante hepático. Também evidenciaram que as outras proteínas carreadoras de IGF não apresentavam alterações significativas quando comparada com o grupo controle.

Weber *et al.* (2002) dosaram os valores séricos de IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 e IGFBP-6 em 21 pacientes adultos com cirrose hepática e indicação de transplante hepático. Os testes foram realizados 1 ano antes e em até 2 anos após o transplante hepático ortotópico. Os resultados encontrados demonstraram que os níveis séricos de IGF-I, IGF-II e IGFBP-3 eram significativamente menores no período pré-transplante e apresentaram rápido e significativo aumento após o procedimento. Os níveis de IGFBP-1 estavam aumentados no pré-transplante e atingiram níveis normais no período após o transplante. Os valores de IGFBP-2 e IGFBP-6 não obtiveram alterações significativas.

Bassanello *et al.* (2004) avaliaram os valores séricos do IGF-I em 15 adultos cirróticos e candidatos a transplante hepático ortotópico. As dosagens eram realizadas antes do transplante, durante o per-operatório, no primeiro, sétimo, trigésimo e nonagésimo dia de pós-operatório. Os resultados do IGF-I encontrados no pré-operatório foram significativamente menores do que os controles. Porém, os níveis séricos já estavam próximos ao normal durante a primeira semana, isto é, na coleta realizada no sétimo dia após o transplante. Todos os pacientes apresentavam níveis normais de IGF-I no plasma, após 30 dias do transplante.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

As normas técnicas utilizadas seguiram as orientações do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social – IPARDES – contidas nas Normas para Apresentação de Documentos Científicos da UFPR de 2002.

O projeto de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) sob o registro CAAE, CEP e segue as diretrizes do Ministério da Saúde (ANEXO).

#### 3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Este estudo é baseado em análise prospectiva de pacientes selecionados e submetidos a transplante hepático cadavérico no período de agosto de 2008 a janeiro de 2011 no Serviço de Transplante Hepático do HC-UFPR.

Neste período foram realizados sessenta e um transplantes hepáticos, sendo incluídos no presente estudo os pacientes que preencheram os critérios abaixo:

- Critérios de inclusão:
  - Paciente do sexo masculino, com cirrose hepática de etiologias variadas e com indicação de transplante hepático cadavérico;
  - Pacientes com idade entre 18 e 65 anos;
  - Termo de consentimento devidamente preenchido.
  
- Critérios de exclusão:
  - Pacientes submetidos a Transplante Hepático Intervivos (THIV);
  - Pacientes submetidos a transplante hepático do tipo “dominó”;
  - Pacientes submetidos a transplante de emergência e a retransplante;
  - Pacientes que não realizaram todas as coletas de sangue para a dosagem hormonal nos períodos pós-operatórios;

- Pacientes que não aceitaram os termos de consentimento informado.

Conforme os critérios listados acima foram incluídos 25 pacientes para o presente estudo.

As causas de exclusão dos 36 pacientes que não participaram do estudo foram: dezessete por serem do sexo feminino, dois pacientes por terem sido submetidos a transplantes intervivos, quatro por terem sido submetidos a retransplante ou transplante emergencial, cinco por terem mais de 65 anos, cinco por não possuírem dados coletados completos e três por que não quiseram participar do estudo.

No grupo de estudo a idade média dos pacientes foi de 50,8 anos, variando de 25 anos até 64 anos. O valor médio do MELD foi de 18,12 (variando de 12 a 30 pontos).

De acordo com o escore Child-Pugh os pacientes foram classificados em: Child-Pugh A – 3 candidatos ( 12%) , Child-Pugh B – 6 candidatos (24%) e Child-Pugh C em 16 candidatos ( 64%).

A principal indicação de transplante hepático foi a hepatopatia crônica pelo vírus da hepatite C (n= 9; 36%). Dois pacientes deste grupo etiológico apresentavam hepatocarcinoma associado, sendo tal dado confirmado através do exame anatomopatológico do explante.

A segunda indicação mais frequente foi a cirrose de etiologia alcoólica. (n=7; 28%). Destes, um paciente apresentou associação com hepatite por vírus C e um paciente com associação com vírus B.

Cirrose hepática pelo vírus da hepatite B foi a causa do transplante em dois pacientes (8%). Entre eles, um apresentava hepatocarcinoma associado.

As outras causas de transplante foram esteato-hepatite não-alcoólica (n=2; 8%), hemocromatose (n=2; 8%), colangite esclerosante (n=1; 4%), hepatite auto-imune (n=1; 4%) e fibrose hepática congênita (n= 1 ; 4%). O gráfico 2 evidencia as indicações de transplante hepático.

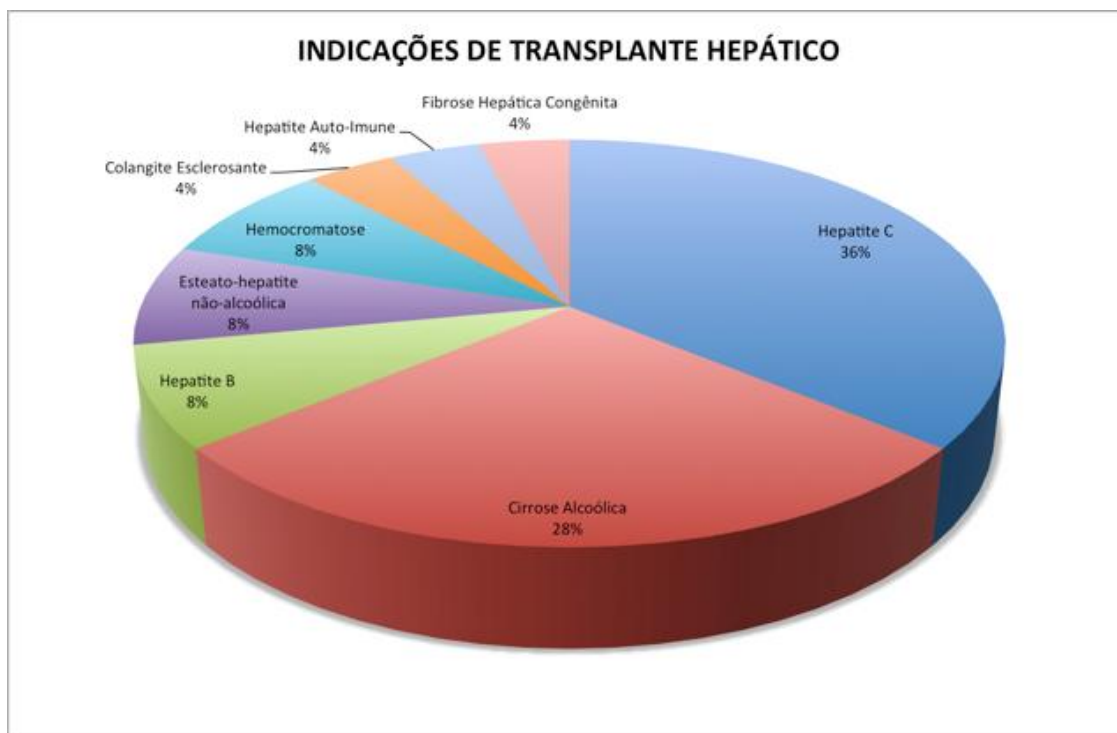


GRÁFICO 2 – INDICAÇÕES DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

### 3.2 PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Os prontuários foram revisados sistematicamente à procura de dados referentes ao período pré-transplante, a etiologia da doença hepática e ao cálculo do MELD.

Durante o acompanhamento ambulatorial pré-transplante hepático, os pacientes eram submetidos a coleta periódica de 20 mililitros (ml) de sangue, em jejum, para análise laboratorial. Foram consideradas para o estudo as amostras sanguíneas mais recentes em relação a data do transplante hepático, não podendo essas serem superiores a seis meses.

Tais amostras eram enviadas para laboratórios específicos (Laboratório de Análises Clínicas Sérgio Franco- Medicina Diagnóstica/ Curitiba- PR e Laboratório de Análises Clínicas Frischmann/Aisengart, Curitiba - PR), para as seguintes dosagens séricas:

- Fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-I);
- Proteína carreadora de IGF – tipo 3 (IGFBP 3).

Na admissão hospitalar, para a realização do transplante hepático cadavérico, o receptor era submetido à coleta de sangue (aproximadamente 20 ml) onde eram dosados TAP (RNI), bilirrubina total e creatinina. Tais valores eram utilizados para cálculo atualizado do MELD.

### 3.3 PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Seis meses após o transplante hepático cadavérico, os que haviam sido selecionados para estudo eram submetidos a nova coleta de sangue ( 20 ml em jejum) para dosagem sérica do IGF-I e IGFBP-3.

Também foram avaliados no sexto mês pós-transplante os prontuários médicos desses pacientes coletando-se dados referentes a diagnóstico definitivo da doença hepática.

### 3.4 GRUPO CONTROLE

Foram selecionados sete indivíduos sadios, do sexo masculino, como grupo controle. Estes apresentavam idade variando de 22- 60 anos, com média de 49,14 anos.

Tais voluntários foram submetidos a coleta de 20 ml de sangue, em jejum, para a dosagem sérica do nível de IGF-I e IGFBP-3.

### 3.5 CÁLCULO DO MELD

O escore MELD é obtido por meio da fórmula logarítmica abaixo, em que são usados três parâmetros laboratoriais: bilirrubina sérica, creatinina e RNI:

$$\text{MELD} = (0,957 \times \text{Log}_e (\text{Creatinina mg/dL}) + 0,378 \times \text{Log}_e (\text{Bilirrubina mg/dL}) + 1,120 \times \text{Log}_e (\text{RNI}) + 0,643) \times 10$$

No cálculo do MELD, valores inferiores à unidade são considerados iguais a 1 (um), a fim de não haver resultado negativo, e o valor máximo admitido para o parâmetro creatinina é de 4 (quatro) pontos. Após o cálculo, o valor do MELD obtido é arredondado para o maior número inteiro, podendo variar de 6 a 40 pontos. Somente pacientes com pontuação acima de 10 foram incluídos na lista para transplante.

Os exames laboratoriais coletados à admissão hospitalar permitiram calcular o MELD imediatamente antes do transplante hepático.

### 3.6 ANÁLISES CLÍNICAS LABORATÓRIAS

Todas as amostras de sangue foram coletadas em tubos de ensaio sem anticoagulante, centrifugadas a 2000 rotações por minuto (RPM) por 10 minutos, para determinação de IGF-I e IGFBP-3. Os valores séricos do IGF-I e do IGFBP-3 foram obtidos pelo método radioimunométrico (IRMA), com extração (Diagnostics Systems Laboratories – DSL - 5600, Inc. Webster, TX, EUA).

A técnica radioimunométrica baseia-se na competição de um antígeno presente na amostra em análise com um antígeno marcado com isótopo radioativo pelo mesmo anticorpo. A concentração do antígeno em análise será inversamente proporcional à radiação emitida. Trata-se de uma técnica com alta especificidade e sensibilidade.

Os valores de referência de normalidade de acordo com a idade e sexo de IGF-I e IGFBP-3 encontram-se abaixo (QUADROS 1 e 2).

Idade	Masculino e Feminino
1 a 7 dias	inferior a 32
8 a 15 dias	inferior a 41
16 dias a 5 meses	48 a 313
6 a 12 meses	57 a 344
1 ano	55 a 327
2 anos	51 a 303
3 anos	49 a 289
4 anos	49 a 283
5 anos	50 a 286
6 anos	52 a 297

Idade	Feminino	Masculino
7 anos	62 a 316	52 a 300
8 anos	70 a 344	58 a 329
9 anos	81 a 389	67 a 373
10 anos	97 a 453	80 a 438
11 anos	122 a 551	101 a 538
12 anos	155 a 680	131 a 690
13 anos	190 a 805	172 a 872
14 anos	222 a 896	215 a 1026
15 anos	238 a 917	236 a 1060
16 anos	228 a 839	227 a 964
17 anos	194 a 680	199 a 795
18 anos	162 a 541	170 a 640
19 anos	138 a 442	147 a 527
20 anos	122 a 384	132 a 457

Idade	Masculino e Feminino
21 a 25 anos	116 a 341
26 a 30 anos	117 a 321
31 a 35 anos	113 a 297
36 a 40 anos	106 a 277
41 a 45 anos	98 a 261
46 a 50 anos	91 a 246
51 a 55 anos	84 a 233
56 a 60 anos	78 a 220
61 a 65 anos	72 a 207
66 a 70 anos	67 a 195
71 a 75 anos	62 a 184
76 a 80 anos	57 a 172
81 a 85 anos	53 a 162

QUADRO 1 – VALORES SÉRICOS DE REFERÊNCIA PARA DOSAGEM DO IGF-I

Valor de referência – ng/mL

Idade	Masculino e Feminino
1 a 7 dias	0,50 a 0,90
8 a 15 dias	0,50 a 1,40
16 dias a 5 meses	0,60 a 2,90
6 a 12 meses	0,70 a 3,50
1 ano	0,70 a 3,60
2 anos	0,80 a 3,90
3 anos	0,90 a 4,30
4 anos	1,00 a 4,70
5 anos	1,10 a 5,20
6 anos	1,30 a 5,60

Idade	Feminino	Masculino
7 anos	1,70 a 6,30	1,30 a 5,60
8 anos	1,90 a 6,70	1,50 a 6,30
9 anos	2,10 a 7,10	1,80 a 7,00
10 anos	2,30 a 7,60	2,00 a 7,70
11 anos	2,60 a 8,10	2,30 a 8,20
12 anos	2,90 a 8,60	2,60 a 8,90
13 anos	3,20 a 9,20	2,90 a 9,70
14 anos	3,40 a 9,60	3,20 a 10,30
15 anos	3,60 a 9,60	3,40 a 10,20
16 anos	3,50 a 9,20	3,30 a 9,60
17 anos	3,40 a 8,70	3,10 a 8,70
18 anos	3,20 a 8,00	2,90 a 7,80
19 anos	3,00 a 7,30	2,90 a 7,30
20 anos	2,90 a 7,00	2,90 a 7,30

Idade	Masculino e Feminino
21 a 25 anos	3,50 a 7,90
26 a 30 anos	3,50 a 7,40
31 a 35 anos	3,40 a 6,90
36 a 40 anos	3,40 a 6,60
41 a 45 anos	3,30 a 6,60
46 a 50 anos	3,40 a 6,70
51 a 55 anos	3,40 a 6,90
56 a 60 anos	3,40 a 6,80
61 a 65 anos	3,20 a 6,40
66 a 70 anos	2,90 a 6,00
71 a 75 anos	2,60 a 5,50
76 a 80 anos	2,30 a 4,90
81 a 85 anos	2,00 a 4,20

QUADRO 2 – VALORES SÉRICOS DE REFERÊNCIA PARA DOSAGEM DA  
PROTEÍNA CARREADORA DE IGF – TIPO 3

Valor de referência – ng/mL

### 3.7 AGRUPAMENTO DOS PACIENTES E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

O registro dos dados em planilha foi feito através do software Microsoft Office Excel versão 2011 (©2011 Microsoft Corporation) para Mac OS X (Apple Inc. 1 Infinite Loop, Cupertino, California, USA, 95014). A análise estatística foi realizada com auxílio do programa IBM SPSS Statistics versão 17 (IBM - International Business Machines Corp. New Orchard Road, Armonk, New York 10504).

Os pacientes do presente estudo foram separados em 2 grupos principais: pré- transplante Hepático e pós-transplante Hepático.

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- Idade
- MELD pré-transplante hepático cadavérico
- Níveis séricos de IGF-I pré e pós-transplante hepático cadavérico
- Níveis séricos de IGFBP-3 pré e pós-transplante hepático cadavérico.

Para análise estatística foi utilizado análise multivariada através de GEE (Generalized Estimating Equations) utilizando o escore de MELD, idade e etiologia como covariáveis. Adotou-se o nível de significância estatística de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO IGF-I NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO

Os valores séricos de IGF-I encontrados no grupo de pacientes pré-transplante hepático foram bem inferiores aos valores encontrados no grupo controle, com  $p < 0,001$  (TABELA 1).

TABELA 1 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS VALORES SÉRICOS DO IGF-I NO PRÉ TRANSPLANTE HEPÁTICO E NO GRUPO CONTROLE (PRÉ x CONTROLE)

GRUPOS	Valor Mínimo IGF-I (ng/ml)	Valor Máximo IGF-I (ng/ml)	Média	Desvio Padrão	Mediana	p
Pré Transplante	25	295	46,68	53,78	28,6	$p < 0,001$
Controle	142	256	208,6	31,34	210	

TESTE MANN-WHITNEY

Na comparação entre os valores séricos do IGF-I antes e após o transplante hepático cadavérico, houve diferença entre os valores pré transplante e pós transplante. O valor médio do IGF-I anterior ao transplante foi de 46,68 ng/ml, variando de 25 ng/ml a 295 ng/ml. O valor médio encontrando após o transplante hepático foi de 207,67 ng/ml, com variação de 60 ng/ml a 423 ng/ml. Tal diferença foi significativa, com  $p < 0,001$  (TABELA 2).

TABELA 2 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS VALORES SÉRICOS DO IGF-I NO PRÉ TRANSPLANTE E NO PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO (PRÉ x PÓS)

GRUPOS	Valor Mínimo IGF-I (ng/ml)	Valor Máximo IGF-I (ng/ml)	Média	Desvio Padrão	Mediana	p
Pré Transplante	25	295	46,68	53,78	28,6	$p < 0,001$
Pós Transplante	60	423	207,67	84,50	201	

TESTE MANN-WHITNEY

O gráfico 3 mostra a diferença entre os valores séricos do IGF-I nos grupo controle, pré transplante e pós transplante hepático .

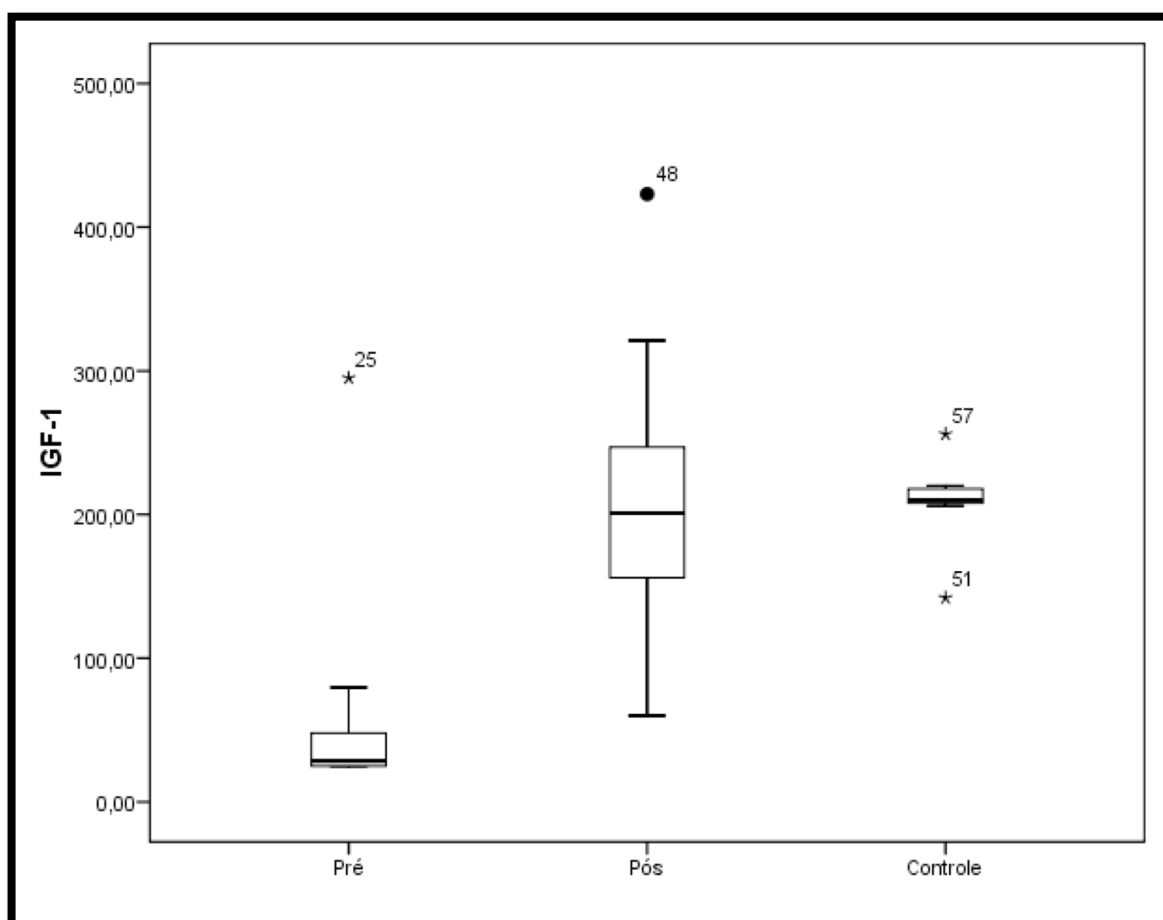


GRÁFICO 3 - DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA (BOX-PLOT) DOS VALORES SÉRICOS DO IGF-I ANTES, APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO E NO GRUPO CONTROLE.

#### 4.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA DA CORRELAÇÃO ENTRE O IGF-I E VARIÁVEIS

Utilizando-se o modelo estatístico GEE (Generalized Estimating Equations) pode-se testar a influência independente das variáveis idade e MELD sobre o IGF-I.

Tais cofatores apresentam influência direta nos resultados do IGF-I ( $p < 0,001$ ). Ao avaliar-se o poder de influência (Fator  $\beta$ -beta) de cada cofator (idade, e MELD) sobre o valor final do IGF-I, observou-se que a idade possui maior poder de influência no IGF-I. Isto significa que ao acrescentar-se um ano na idade obteve-se um decréscimo, médio, de 2,41 ng/ml no valor sérico do IGF-I. O valor do MELD,

quando acrescentado em uma unidade gera um decréscimo de 1,75 ng/ml no valor final do IGF-I (TABELA 3).

TABELA 3 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DO PODER DE INFLUÊNCIA ( FATOR  $\beta$  - BETA) SOBRE O VALOR SÉRICO DO IGF-I

Cofatores	Fator $\beta$	Valor estatístico (p)
Idade	- 2,410	p<0,001
MELD	- 1,750	p<0,001

#### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO IGFBP-3 NO PRÉ E PÓS – TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVERÍCO

Na comparação entre os valores séricos do IGFBP-3 dos pacientes antes do transplante hepático cadavérico e dos indivíduos do grupo controle, houve diferença estatística ( $p \leq 0,05$ ) (TABELA 4).

TABELA 4 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS VALORES SÉRICOS DO IGFBP-3 NO PRÉ TRANSPLANTE HEPÁTICO E NO GRUPO CONTROLE (PRÉ x CONTROLE)

GRUPOS	Valor Mínimo IGFBP-3 (ng/ml)	Valor Máximo IGFBP-3 (ng/ml)	Média	Desvio Padrão	Mediana	p
Pré Transplante	0,50	5,05	1,0274	0,90	0,82	p <0,05
Controle	3,34	5,6	4,621	0.93	4,8	

TESTE MANN-WHITNEY

Comparando os valores séricos do IGFBP-3 antes e após o transplante hepático cadavérico, observamos que houve diferença estatística ( $p < 0,05$ ). A maioria dos pacientes próximo ao sexto mês pós-transplante hepático já apresentavam valores séricos de IGFBP-3 dentro dos limites normais (TABELA 5).

TABELA 5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS VALORES SÉRICOS DO IGFBP-3 NO PRÉ TRANSPLANTE E NO PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVÉRICO ( PRÉ x PÓS)

GRUPOS	Valor Mínimo IGFBP-3 (ng/ml)	Valor Máximo IGFBP-3 (ng/ml)	Média	Desvio Padrão	Mediana	p
Pré Transplante	0,50	5,05	1,0274	0,90	0,82	p <0,05
Pós Transplante	1,72	6,05	4,1464	1,11	4,32	

TESTE MANN-WHITNEY

O gráfico 4 mostra a diferença entre os valores séricos do IGFBP-3 no controle, pré e pós transplante hepático.

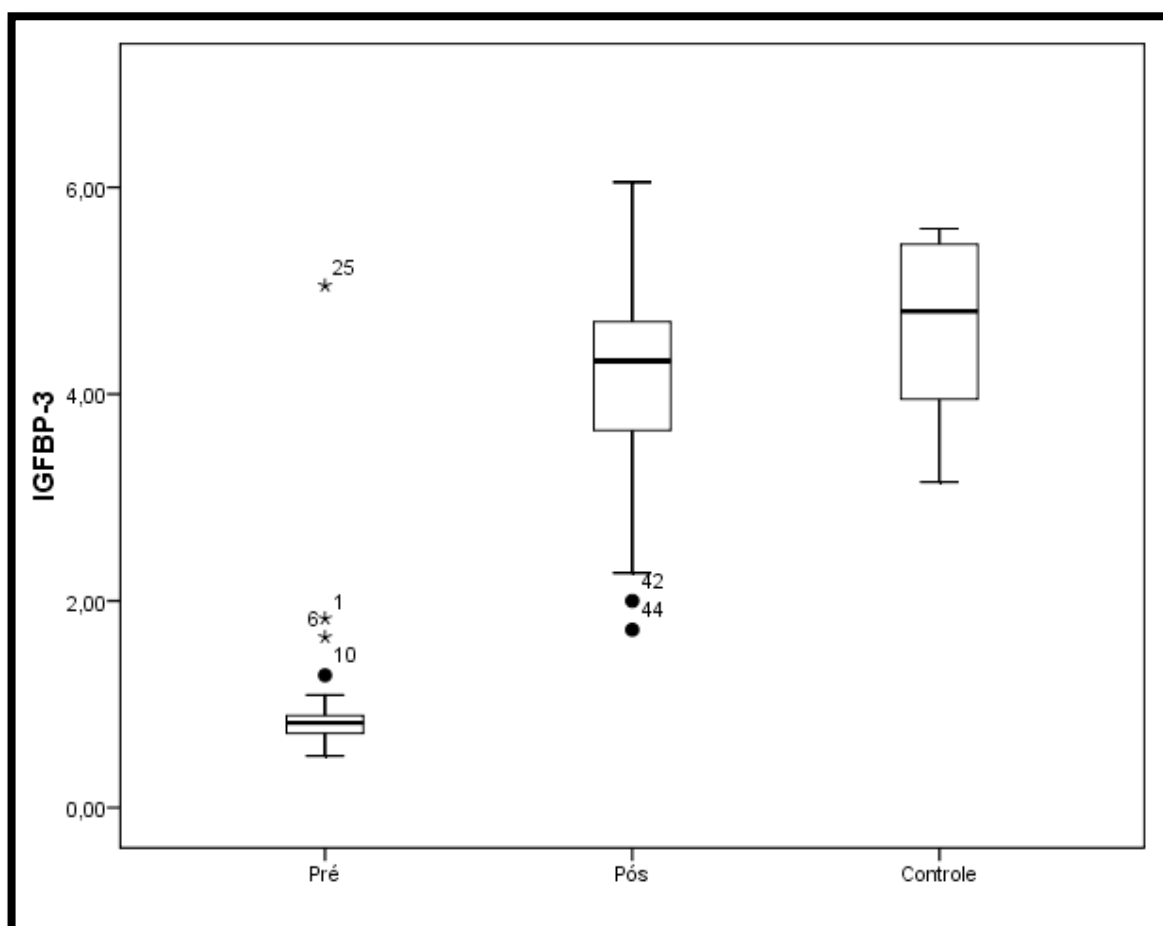


GRÁFICO 4 - DEMONSTRAÇÃO GRÁFICA (BOX-PLOT) DOS VALORES SÉRICOS DO IGFBP-3 NO GRUPO CONTROLE, ANTES E APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO CADAVÉRICO.

#### 4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DA CORRELAÇÃO ENTRE O IGFBP-3 E VARIÁVEIS

Conforme a análise do IGF-I, utilizou-se o modelo estatístico linear generalizado e avaliou-se a influência dos cofatores idade e MELD no valor sérico do IGFBP-3. Obteve-se um valor significativo ( $p < 0,001$ ) para todos os cofatores avaliados (idade e MELD). Tais cofatores, portanto, apresentam influência direta nos resultados do IGFBP-3.

Ao avaliar-se o poder de influência ( $\beta$  - beta) de cada cofator (idade e MELD) sobre o valor final do IGFBP-3, observa-se que a idade apresenta o maior poder de influência sobre o valor sérico. O acréscimo de um ano na idade levou ao decréscimo médio de 0,42 ng/ml no valor sérico do IGFBP-3. O valor do MELD, quando acrescentado em uma unidade gera um decréscimo de 0,38 ng/ml (TABELA 6).

TABELA 6 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DO PODER DE INFLUÊNCIA ( FATOR  $\beta$  - BETA) SOBRE O VALOR SÉRICO DO IGFBP-3

Cofatores	Valor $\beta$	Valor estatístico (p)
Idade	-0,042	$p < 0,001$
MELD	-0,038	$p < 0,001$

## 5. DISCUSSÃO

Ao avaliar as alterações clínicas e laboratoriais presentes em pacientes portadores de cirrose hepática, evidenciam-se diversos distúrbios hormonais e metabólicos. Dentro desta gama de hormônios alterados pela disfunção hepática encontram-se o GH e o IGF-I (BARUCH, 2000).

Já foi demonstrado por diversos autores (ROSS *et al.*, 1996; DE PALO *et al.*, 2001; MOELLER *et al.*, 1995), que pacientes portadores de cirrose hepática apresentam níveis séricos de GH, IGF-I e de suas proteínas carreadoras significativamente menores do que grupos controles.

Estas alterações também são observadas em pacientes pediátricos com cirrose hepática (SARNA *et al.*, 1995; INFANTE *et al.*, 1998; HOLT, 1996). Em crianças com doenças hepáticas crônicas, alterações do eixo GH/IGF se manifestam clinicamente através de alterações na curva de crescimento e peso, levando a déficit pondero-estaturais graves.

Holt *et al.* (1996) avaliando peso, estatura e outros dados antropométricos em 61 crianças portadoras de cirrose hepática antes e após o transplante hepático ortotópico e demonstraram que existia um déficit pondero-estatural e desnutrição no pré-transplante que foi quase totalmente recuperado 1 ano após o transplante hepático. Evidenciaram também que crianças com maiores alterações no período pré-transplante apresentavam maior recuperação no período pós-transplante.

Em adultos portadores de cirrose hepática, as alterações clínicas da disfunção do eixo GH/IGF-I são mais sutis e demonstradas em quadros de desnutrição proteico-calóricas, resistência à insulina e osteoporose (MENDENHALL *et al.*, 1989; GONZALEZ-CALVIN *et al.*, 2004).

No presente estudo, avaliamos pacientes adultos do sexo masculino portadores de cirrose hepática por diversas etiologias e candidatos a transplante hepático cadavérico. A escolha de pacientes adultos baseou-se na grande diferença entre faixa etária e valores séricos de IGF-I e IGFBP-3 e maior volume de transplantes hepáticos em adultos realizados pelo Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da UFPR.

No presente estudo, quando avaliamos as indicações de transplante hepático cadavérico, evidenciamos que a principal etiologia é devido à hepatite C, seguido da cirrose alcoólica. Essas duas etiologias corresponderam a mais de 50% dos

casos de indicação de transplante hepático no grupo estudado. Esses resultados são semelhantes aos encontrados nas principais organizações que realizam registros sobre transplante hepático. Na Europa, em 2011, 39% das indicações de transplante hepático foram devido a hepatites virais e 33% devido a cirrose alcoólica, segundo ELTR (European Liver Transplant Registry). A UNOS (United Network for Organ Sharing), em relatório de 2010, demonstrou que a principal causa de transplante hepático nos Estados Unidos foi Hepatite C (25%), seguido por doenças malignas (18,7%) e doença hepática alcoólica (17,4%).

Ao avaliar o MELD encontrado nos pacientes do grupo de estudo, observa-se que este varia de 12 a 30 pontos com uma média de 18,2. Este resultado também é semelhante ao encontrado em registros de dados da literatura. O relatório anual de 2010 da UNOS aponta que 67,5 % dos pacientes submetidos a transplante hepático apresentavam MELD entre 15 a 29 pontos e somente 25% com escores maiores de 30 pontos.

No atual estudo, os valores séricos do IGF-I encontrados no grupo pré-transplante hepático foram significativamente menores que aqueles observados no grupo controle. Ao analisar os valores do IGF-I cerca de 6 meses após o transplante observou-se que todos os 25 pacientes apresentavam níveis séricos aumentados de IGF-I, sendo tal diferença significativa.

Diversos autores (DE PALO *et al.*, 2001; MOELLER *et al.*, 1995; MOELLER *et al.*, 1996; SCHARF *et al.*, 1996; BLOMSMA *et al.*, 1997; INABA *et al.*, 1999) já haviam demonstrado que os níveis séricos de IGF-I em pacientes com cirrose hepática são significativamente menores que os valores em grupos controles.

Bassanello *et al.* (2004) estudaram os valores séricos do IGF-I antes e após transplante de fígado em 15 pacientes cirróticos (10 homens e 5 mulheres). Encontraram valores significativamente menores de IGF-I no grupo estudado em relação ao grupo controle. Ao dosar os valores no 1º, 7º, 30º e 90º dia após o transplante hepático, encontraram valores crescentes no 7º dia. Todos os pacientes possuíam valores normais no 30º dia .

Weber *et al.* (2002) também encontraram resultados semelhantes de IGF-I sérico em pacientes cirróticos com indicação de transplante hepático. Esses autores dosaram, 24 meses antes do transplante de fígado, os valores séricos de IGF-I, IGF-II, IGFBP 1, IGFBP-2 , IGFBP-3 e IGFBP-6 em 21 pacientes. Os resultados mostraram valores significativamente menores de IGF-I, que variaram de 23ng/ml a

37ng/ml, no grupo de estudo em relação ao grupo controle. Ao comparar os valores séricos de IGF-I no pré e pós-transplante, observou-se a melhora significativa dos níveis séricos deste fator. Os valores no pré variaram de 23-37 ng/ml, atingindo 226-286 ng/ml no pós-transplante.

Em nosso estudo avaliamos o poder de influência das variáveis idade, e MELD nos valores séricos de IGF-I dos pacientes submetidos a transplante. Os resultados apresentados mostram que essas variáveis exercem influência nos valores deste fator ( $p < 0,001$ ). O aumento da idade gerou em média um decréscimo de 2,41 ng/ml nos valores de IGF-I sérico para cada ano acrescentado. Já o MELD apresentou um menor poder de influência, sendo que para cada ponto acrescentado no MELD houve decréscimo médio de 1,75 ng/ml nos valores séricos de IGF-I. Esses resultados são corroborados pela literatura.

A correlação de diversas variáveis influenciando os valores séricos de IGF-I já foi demonstrada por outros autores. Ao avaliar o grau de disfunção hepática pela classificação de *Child-Pugh*, vários estudos (CAUFRIEZ *et al.*, 1991; KRATZSCH *et al.*, 1995; MOELLER *et al.*, 1995; HAYAWAMA *et al.*, 1989; SCHARF *et al.*, 1996; ASSY *et al.*, 2008) comprovaram que, quanto maior a pontuação e graduação pela classificação de *Child-Pugh* menores eram os valores séricos de IGF-I. Encontrou-se também correlação entre os níveis séricos de IGF-I em cirróticos e valores séricos de proteínas totais (KRATZSCH *et al.*, 1995), entre IGF-I e albumina (MOELLER *et al.*, 1995; HAYAWAMA *et al.*, 1989) e entre IGF-I e protrombina e pseudocolinesterase (WEBER *et al.*, 2002).

Mendenhall *et al.* (1997) conseguiram demonstrar, em ratos, que os níveis séricos de IGF-I eram significativamente menores nos grupos experimentais onde a agressão hepática era relacionada ao álcool. Colakogw e Onder (2007) encontraram níveis séricos de IGF-I significativamente menores em cirróticos de etiologia alcoólica quando comparado aos portadores de cirrose por hepatites virais.

Assy *et al.* (2008) também conseguiram demonstraram que os valores do MELD influenciam diretamente os valores séricos do IGF-I em pacientes portadores de cirrose. Outros autores (WU *et al.*, 2004) encontrou correlação direta entre os níveis séricos de IGF-I e o grau de disfunção hepática, sugerindo este marcador na avaliação do paciente cirrótico.

Quanto à avaliação dos valores séricos de IGFBP-3, foi encontrado valores pré-transplante significativamente menores que os valores achados no grupo

controle ( $p < 0,05$ ). Comparando os valores obtidos no período pré-transplante com os valores no pós-transplante, foi observado que houve aumento significativo seis meses após o transplante hepático. Esses achados são compatíveis com os resultados da literatura sobre o assunto.

*Weber et al.* (2002) demonstraram que os valores séricos de IGFBP-3 em pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático respondem de maneira semelhante aos valores do IGF-I. Esses autores encontraram níveis séricos de IGFBP-3 significativamente menores na dosagem 24 meses antes do transplante, quando comparado ao grupo controle. Evidenciaram também que os valores séricos deste carreador atingem níveis normais no período pós-transplante hepático, dado demonstrado através de coleta de sangue 48 meses após o transplante.

*Schalch et al.* (1998) dosaram os valores séricos de IGFBP-3 de 6 adultos e 4 crianças portadoras de cirrose e com indicação de transplante de fígado. Encontraram valores pré-transplante significativamente menores que os valores do grupo controle, sendo que tais dados apresentaram recuperação após 2 a 14 semanas do transplante ( $p < 0,05$ ). Outros autores (*KRATZSCH et al.*, 1995; *MOELLER et al.*, 1995) confirmaram tais resultados, demonstrando valores séricos de IGFBP-3 significativamente menores em cirróticos.

Sabe-se, através de diversos estudos (*DAVEIS et al.*, 1991; *DAVENPORT et al.*, 1992; *COTTERILL et al.*, 1996; *BANG et al.*, 1998), que pacientes portadores de doenças avançadas ou doentes submetidos a cirurgia abdominal apresentam níveis aumentados de protease contra IGFBP-3. Porém, esses achados não foram encontrados em pacientes portadores de cirrose hepática (*MOELLER et al.*, 1995; *HOLT*, 1996; *ROSS et al.*, 1996). Portanto, a redução dos níveis séricos de IGFBP-3 em cirróticos não poderia ser explicada por uma maior atividade proteolítica. *Holt et al.* (1996) sugeriram mecanismos celulares, como alterações de transcrição de RNAm, para justificar esses resultados.

Avaliou-se também, no presente estudo, a influência das variáveis idade e MELD nos valores séricos de IGFBP-3 dos pacientes submetidos a transplante. Observou-se que a idade apresenta o maior poder de influência sobre o valor sérico de IGFBP-3. Alterações no cofator idade levam ao decréscimo médio de 0,42 ng/ml no valor sérico do IGFBP-3, para cada ano aumentado. O valor do MELD, quando acrescentando em uma unidade gera um decréscimo de 0,38 ng/ml.

A influência de diversas variáveis sobre os níveis séricos de IGFBP-3 em

pacientes cirróticos já foi demonstrada por outros autores. Assim como para o IGF-I, o grau de disfunção hepática segundo a classificação de *Child-Pugh* está diretamente ligado aos níveis séricos de IGFBP-3 (KRATZSCH *et al.*, 1995; MOELLER *et al.*, 1995; SCHARF *et al.*, 1996). Weber *et al.* (2002) encontraram correlações positivas entre os valores séricos de pseudocolinesterase sérica e os valores de IGFBP-3. Esses autores também demonstraram correlações negativas entre os valores séricos de protrombina e os valores de IGFBP-3. Porém, Colakogw e Onder (2007) não encontraram correlações entre os níveis séricos de IGFBP-3 e variações na etiologia da cirrose hepática. Esses autores também não identificaram correlações entre os níveis séricos deste carreador com transaminases hepáticas, contagem plaquetária e índice de massa corpórea.

Entretanto, a literatura médica ainda apresenta diversas lacunas quando avaliamos as alterações hormonais produzidas pela cirrose hepática e se há ou não recuperação desta função após o transplante hepático cadavérico. Provavelmente, a deficiência de IGF-I e IGFBP-3 está relacionada a diversas manifestações da cirrose hepática, tais como osteoporose, osteodistrofia, desnutrição e alterações na distribuição corporal. Os dados do presente estudo demonstraram que existe deficiência de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes adultos cirróticos do sexo masculino e que estes pacientes apresentam recuperação dos níveis séricos desses marcadores no 6º mês após o transplante hepático cadavérico.

Perspectivas futuras apontam para o uso de GH e IGF-I recombinante em pacientes portadores de cirrose hepática, com o intuito de reduzir os efeitos das manifestações clínicas da cirrose e de retardar a progressão da cirrose hepática.

## **6. CONCLUSÕES**

- Os níveis séricos de IGF-I e de IGFBP-3 estão diminuídos em pacientes adultos cirróticos candidatos a transplante hepático cadavérico.

- Os níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 aumentam após o transplante hepático cadavérico.

- A idade e o MELD apresentam influencia direta nos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 de pacientes cirróticos candidatos a transplante hepático.

## REFERÊNCIAS

- ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Disponível em: [www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/mensagemRestrita.aspx?idCategoria=2](http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/mensagemRestrita.aspx?idCategoria=2), 2012. Acesso em: 12/8/2011.
- ALTER, M.J. *et al.* The natural history of community acquired hepatitis in the United States. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 327, p. 1899-1905, 1992.
- ARROYO, V. *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Hepatology**, Baltimore, v. 23, p. 164, 1996.
- ASSY, N. *et al.* Growth hormone- stimulated IGF-1 generation in cirrhosis reflects hepatocellular dysfunction. **J. Hepatol.**, Amsterdam, v. 49, p. 34-42, 2008.
- AUERNHAMMER, C.J. *et al.* Insulin-like growth factor I is an independent coregulatory modulator of natural killer (NK) cell activity. **Endocrinology**, Baltimore, v. 137, p. 5332-5336, 1996.
- BALE, L.K.; CONOVER, C.A. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-3 messenger ribonucleic acid expression by insulin-like growth factor I. **Endocrinology**, Baltimore, v. 131, p. 608-614, 1992.
- BANG, P. *et al.* Postoperative induction of insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity: Relation to insulin and insulin sensitivity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 83, p. 2509-2515, 1998.
- BARUCH, Y. The liver: a large endocrine gland. **J. Hepatol.**, Amsterdam, v. 32, p. 505-507, 2000.
- BASSANELLO, M. *et al.* Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study. **Liver Transpl.**, Philadelphia, v. 10, p. 692-698, 2004.
- BECKER, U. *et al.* Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. **Hepatology**, Baltimore, v. 23, p. 1025-1029, 1996.
- BLOMSMA, M.C. *et al.* Insulin-like growth factor-I in liver cirrhosis. **J. Hepatol.**, Amsterdam, v. 27, p. 1133-1138, 1997.
- BLUM, W.F. *et al.* Serum levels of insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 76, p. 1610-1616, 1993.
- BOSCH, J.; GARCIA-PAGAN, J.C. Complications of cirrhosis: portal hypertension. **J. Hepatol.**, Amsterdam, v.32, suppl. 1, p. 141-156, 2000.
- BOULWARE, S.D. *et al.* Diverse effects of insulin-like growth factor I on glucose, lipid and amino acid metabolism. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 262, p. 1337, 1992.

BONEFELD, K.; MOLLER, S. Insulin-like growth factor-I and the liver. **Liver International**, Copenhagen, v. 31, p. 911-919, 2011.

BRAUNWALD, E. *et al.* **Harrison's principles of internal medicine**. 15<sup>th</sup>. Ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p.2167-2168.

BROWN JR, R.S. *et al.* Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. **Liver Transpl.**, Philadelphia, v.8, p. 278-284, 2002.

BUZI, F. *et al.* Growth, insulin-like growth factor (IGF)-I, and IGF-binding proteins 1 and 3 in children with severe liver disease before and after liver transplantation: A longitudinal and cross-sectional study. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v. 43, p. 478-483, 1998.

CALNE, R.Y. *et al.* Cyclosporin - a initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. **Lancet**, London, v. 2, p. 1033-1036, 1979.

CAUFRIEZ, A. *et al.* Insulin-like growth factor I: A good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. **J. Endocrinol. Invest.**, Milano, v. 14, p. 317-321, 1991.

CHEDID. A.; MENDENHALL, C.L.; GARTSIDE, P. Prognostic factors in alcoholic liver disease. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 86, p. 210-216, 1991.

CHEN, D.S. The natural history of chronic hepatitis B virus infection: disease progression and the transmission of infection. In: ZUCKERMANN, A. (Ed.). **Hepatitis B in the Asian-Pacific region**. London: Royal College of Physicians of London, 1997. p.67-77.

CHEN, T.S; CHEN, P.S. **Understanding the liver: a history**. Westport: Greenwood, 1984.

CLEMMONS, D.R, *et al.* Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 53, p. 1247-1250, 1981.

COELHO JC. Cirrose Hepática. **Aparelho digestivo: clínica e cirurgia**. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

COHEN, J. The scientific challenge of hepatitis C. **Science**, Washington, v. 285, p. 26-30, 1999.

COMMANDER, M.; NEUBERGER, J.; DEAN, C. Psychiatric and social consequences of liver transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 53, p. 1038-1040, 1992.

CONCHILLO, M.; PIETRO, J.; QUIROGA, J. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis. **Rev. Esp. Enferm. Dig.**, Madrid, v. 99, p.156-164, 2007.

CONN, H.O.; ATTERBURY, C.E. Cirrhosis. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E.R. **Diseases of the liver**. 6<sup>th</sup> ed. New York: JB Lippincott, 1987. p. 725-864.

COTTERILL, A.M. *et al.* The differential regulation of the circulating levels of the insulin-like growth factors and their binding proteins (IGFBP) 1, 2 and 3 after elective abdominal surgery. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 44, p. 91–101, 1996.

COURT, F.G. *et al.* The mystery of liver regeneration. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 89, p. 1089-1095, 2002.

CRABB, C. Hard-won advances spark excitement about hepatitis C. **Science**, Washington, v. 294, p.506-507, 2001.

CUNEO, R.C. *et al.* Altered endogenous growth hormone secretory kinetics and diurnal GH-binding protein profiles in adults with chronic liver disease. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 43, p. 265–275, 1995.

DATASUS - Base de Dados do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acesso em: 16/9/2011.

DAUGHADAY, W. H. Endocrinology – the way we were: a personal history of somatomedin. **Growth Horm IGF Res.**, London, v. 16, supl. A, p. S3–S5, 2006.

DAUGHADAY, W.H.; ROTWEIN, P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 10, p. 68–91, 1989.

DAVENPORT, M.L. *et al.* Insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis is induced after elective surgery. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 75, p. 590–595, 1992.

DAVIES, S.C. *et al.* The induction of a specific protease for insulin-like growth factor binding protein-3 in the circulation during severe illness. **J. Endocrinol.**, London, v. 130, p. 469–473, 1991.

DE BENEDETTI, F. *et al.* Interleukin 6 causes growth impairment in trans- genie mice through a decrease in insulin-like growth factor- I. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 99, p. 643-650, 1997.

DE PALO, E.F. *et al.* GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. **Clin. Chim. Acta**, Amsterdam, v. 310, p. 31–37, 2001.

DIEHL, A.M.; RAI, R. Review: regulation of liver regeneration by pro-inflammatory cytokines. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Melbourne, v. 11, p. 466-470, 1996.

ELTR - EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY. Disponível em: [www.eltr.org/data/2011.htm](http://www.eltr.org/data/2011.htm). Acesso em: 28/9/2011.

FANCIULLI, G.; DELITALA, A.; DELITALA, G. Growth hormone, menopause and ageing: no definite evidence for 'rejuvenation' with growth hormone. **Hum. Reprod. Update**, Oxford, v.15, p. 341–358, 2009.

FARNSWORTH, N. *et al.* Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. **Am. J. Surg.**, New York, v. 188, p. 580-583, 2004.

FAUSTO, N.; WEBBER, E. M. Liver regeneration. In: ARIAS, J. *et al.* **The liver: biology and patobiology**. New York; Raven Press, 1994. p.1059-1084.

FELD, S.; HIRSCHBERG, R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. . **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 17, p. 423-480, 1996.

FERRY JR., R.J.; CERRI, R.W.; COHEN, P. Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. **Horm. Res.**, Basel, v. 51, p. 53–67, 1999.

FRYBURG, D.A. *et al.* Insulin and insulin-like growth factor I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperamoniacidemia by different mechanisms. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 96, p. 1722-1729, 1995.

FRYSTYK, J. *et al.* Serum-free insulin- like growth factor I correlates with clearance in patients with chronic renal failure. **Kidney Int.**, New York, v. 56, p.2076–2084, 1999.

GALLEGO-ROJO, F.J. *et al.* Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. **Hepatology**, Baltimore, v. 28, p. 695–699, 1998.

GARCIA-TSAO, G. Spontaneous bacterial peritonitis. **Gastroenterol. Clin.**, Philadelphia, v. 21, p. 257-275, 1992.

GEORGE, J.; GANESH, H.K.; ACHARYA, S. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 15, p. 3516–3522, 2009.

GIORDANO, R. *et al.* Growth hormone treatment in human ageing: benefits and risks. **Hormones**, Athens, v. 7, p. 133–139, 2008.

GONZALEZ-CALVIN, J.L. *et al.* Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 89, p. 4325-4330, 2004.

GORAL, V.; SIMSEK, M.; METE, N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 16, p. 1639–1643, 2010.

GRÜN, R. Growth hormone in females with liver cirrhosis. **Z. Gastroenterol.**, Munchen, v. 27, p. 331-334, 1989.

GULER, H.P.; ZAPF, J.; FROESCH, E.R. Short-term metabolic effects of

recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 317, p. 13740, 1987.

HAYAKAWA, T. *et al.* Serum insulin-like growth factor II in chronic liver disease. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 34, p. 338–342, 1989.

HERNANDEZ-GEA, V.; FRIEDMANN, S.L. Pathogenesis of liver fibrosis. **Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis.**, Philadelphia, v. 6, p. 425–456, 2011.

HOLT, R.I.G. *et al.* Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 81, p.160-168, 1996.

INABA, T. *et al.* Growth hormone/insulin-like factor I axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy. **J. Hepatol.**, Amsterdam, v. 31, p. 271–276, 1999.

INFANTE, D. *et al.* Changes in growth, growth hormone, and insulin-like growth factor-I after orthotopic liver transplantation. **Pediatr. Surg. Int.**, New York, v.13, p. 323– 326, 1998.

INOUE, T. *et al.* Growth hormone and insulin-like growth factor I enhance host defense in a murine sepsis model. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 130, p. 1115-1122, 1995.

JEYARATNAGANTHAN, N.*et al.* Ascites from patients with alcoholic liver cirrhosis contains higher IGF-I bioactivity than serum. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 72, p. 625–632, 2010.

JONES, J.I.; CLEMMONS, D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 16, p. 3-34, 1995.

KAMATH, P.S. *et al.* A model to predict survival in patients with end stage liver disease. **Hepatology**, Baltimore, v. 33, p. 464-470, 2001.

KAMATH, P.S.; KIM, W.R. The model for end-stage liver disease (MELD). **Hepatology**, Baltimore, v. 45, p. 797-805, 2007.

KANETY, H. *et al.* Long-term treatment of Laron type dwarfs with insulin-like growth factor I increases serum insulin-like growth factor-binding protein-3 in the absence of growth hormone activity. **Acta Endocrinol.**, Copenhagen, v. 128, p. 144-149, 1993.

KELLEY, K.M. *et al.* Insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and their regulatory dynamics. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, Oxford, v. 28, p. 619–637, 1996.

KITAMURA, T.; WATANABE, S.; SATO, N. Liver regeneration, liver cancers and cyclins. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Melbourne, v. 13, suppl., p.S96-S99, 1998.

KRATZSCH, J. *et al.* Regulation of growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding proteins-1, -2, -3 and GH binding protein during progression of

liver cirrhosis. **Exp. Clin. Endocrinol. Metab.**, Leipzig, v. 103, p. 285–291, 1995.

KUDO, Y. *et al.* The regulation of L- proline transport by insulin-like growth factor-I in human os- teoblasts-like SaOS-2 cells. **Pflugers Arch.**, Berlin, v. 432, p. 419-425, 1996.

LE POGAM, S.; GONDEAU, A.; BACQ, Y. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.131, p. 794, 1999.

LEEVY, C.B. Abnormalities of liver regeneration: a review. **Dig. Dis.**, Basel, v. 16, p. 88-98, 1998.

LENGYEL, A.M. Novel mechanisms of growth hormone regulation: growth hormone-releasing peptides and ghrelin. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 39, p. 1003–1011, 2006.

LEROIITH, D. *et al.* Retinoic acid inhibits growth of breast cancer cell lines: the role of insulin-like growth factor binding proteins. **Growth Regul.**, Edinburgh, v. 3, p. 78–80, 1993.

LEROIITH, D. Insulin-like growth factors. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 336, p. 63340, 1997.

LEVY, M.F. *et al.* Quality of life improvements at one, two and five years after liver transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v. 59, p.515-518, 1995.

LIBERMAN, F.L.; DENISON, E.K.; REYNOLDS, T.B. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascitis and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascitis formation. **Ann. NY Acad. Sci.**, New York, v. 170 p. 202-212, 1970.

LING, P.R. *et al.* IGF- I alters energy expenditure and protein metabolism during parenteral feeding in rats. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 61, p. 11620, 1995.

LOFT. S.; OLESEN, K.L.; DOSSING, M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 22, p. 1251-1256, 1987.

MACMAHON, B.J. *et al.* Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 151p. 599-603, 1985.

MADDREY, W.C. Hepatitis B: An important public health issue. **J. Med. Virol.**, New York, v. 61, p. 362-366, 2000.

MAES, M.; SOKAL, E.; OTTE, J.B. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review. **Pediatr. Transplant.**, Copenhagen, v. 1, p. 171–175, 1997.

MALINCHOC, M. *et al.* A model to predict poor survival in patients undergoing

transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, Baltimore, v. 31, p. 864-871, 2000.

MARCO, V.D. *et al.* The long term course of chronic hepatitis B. **Hepatology**, Baltimore, v. 30, p. 257-264, 1999.

MCCULLOUGH, A.J.; TAVILL, A.S. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. **Semin. Liver Dis.**, v. 11, p. 265. 277, 1991.

MENDENHALL, C.L. *et al.* Effects of recombinant human insulin-like growth factor-1 and recombinant human growth hormone on anabolism and immunity in calorie restricted alcoholic rats. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, New York, v. 21, p. 1-10, 1997.

MENDENHALL, C.L. *et al.* The interactions of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) with prote- in-calorie malnutrition in patients with alcoholic liver dise- ase: V.A. Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis VI. **Alcohol Alcohol.**, Oxford, v. 24, p. 319-329, 1989.

MERLI, M. *et al.* Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in liver cirrhosis. **J. Hepatol.**, Amsterdam, v. 21, p. 317-325, 1994.

MERLI, M.; RIGGIO, O.; DALLY, L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? **Hepatology**, Baltimore, v. 23, p. 1041-106, 1996.

MICHALOPOULOS, G.K.; DEFRANCES, M.C. Liver regeneration. **Science**, Washington, v. 276, p. 60-66, 1997.

MIHAS, A.A. *et al.* Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Clinical and laboratory features, survival and prognostic indicators. **Hepato-Gastroenterol.**, Stuttgart, v.39, p. 520-522, 1992.

MINCIS M., MINCIS R. Cirrose Hepática. IN: COELHO JC.. **Aparelho digestivo: clínica e cirurgia.** 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p 1344-70.

MOELLER, S. *et al.* Concentrations, release, and disposal of insulin- growth factor (IGF)-binding proteins (IGFBP), IGF 1, and growth hormone in different vascular beds in patients with liver cirrhosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 80, p. 1148-1157, 1995.

MOELLER, S. *et al.* Prognostic value of insulin-like growth factor I and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. **Hepatology**, Baltimore, v. 23, p. 1073–1078, 1996.

MOHAN, P.S.; JAYA RAO, K.S. Plasma somatomedin activity in protein calorie malnutrition. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 54, p.62–64, 1979.

MORGAN, M.Y.; SHERLOCK, S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. **BMJ**, London, v. 1, p. 939-941, 1977.

ÖNDER, C. Serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels in liver cirrhosis. **Turk. J. Gastroenterol.**, Ankara, v. 18, p. 245-249, 2007.

OTTESEN, L.H., BENDTSEN, F.; FLYVBJERG, A. The insulin-like growth factor binding protein 3 ternary complexes is reduced in cirrhosis. **Liver**, Copenhagen, v. 21, p. 350–356, 2001.

PASQUALINI, T. *et al.* Thyroid function and serum IGF-1 in children before and after liver transplantation. **J. Pediatr. Endocrinol.**, London, v. 7, p. 343–348, 1994.

PEREZ, E.V.; CASTROAGUDIN, J.F. The future of liver transplantation. **Transplant Proc.**, New York, v. 42, p. 613-616, 2010.

PRESCOTT, L.E.; SIMMONDS, P. Global distribution of transfusion-transmitted virus. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 339, p. 776-777, 1998.

PROPST, T. *et al.* Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. **Eur. J. Clin. Invest.**, Berlin, v. 23, p. 832-836, 1993.

PUGH, R.N.; MURRAY-LYON, I.M.; DAWSON, J.L. Transection of the oesophagus for bleeding of oesophageal varices. **Br. J. Surg.**, Guildford, v. 60, p. 646-649, 1973.

RENIER, G. *et al.* Direct stimulatory effects of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor- $\alpha$  production. **Endocrinology**, Baltimore, v. 137, p. 4611-4618, 1996.

ROJKIND, M.; GREENWEL, P. Pathology of liver fibrosis. In: GITNICK, G. **Diseases of the liver and biliary tract**. St Louis: Mosby, 1992. p.79-92.

ROSS, R.J.M. *et al.* Expression of IGF-I and IGF-binding protein genes in cirrhotic liver. **J. Endocrinol.**, London, v. 149, p. 209–216, 1996.

RUSSELL-JONES, D.L. *et al.* Use of leucine clamp to demonstrate that IGF-I actively stimulates protein synthesis in normal humans [editorial]. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 267, p. 591-598, 1994.

SALMON, W.D.; DAUGHADAY, W.H. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulphate incorporation by cartilage in vitro. **J. Lab. Clin. Med.**, St. Louis, v. 49, p. 825–836, 1957.

SALOMON, F. *et al.* The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 321, p. 1797-1803, 1989.

SARNA, S. *et al.* Growth delay after liver transplantation in childhood: Studies of underlying mechanisms. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v. 38, p. 366–372, 1995.

SCHALCH, D.S. *et al.* Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in

patients with hepatic failure and after liver transplantation. **Metabolism**, Baltimore, v. 47, p. 200–206, 1998.

SCHARF, J.G. *et al.* Synthesis of insulin-like growth factor binding proteins and of the acidlabile subunit in primary cultures of rat hepatocytes, of Kupffer cells, and in cocultures: regulation by insulin, insulin-like growth factor and growth hormone. **Hepatology**, Baltimore, v. 23, p.818-827, 1996.

SCHIER, R.W. *et al.* Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. **Hepatology**, Baltimore, v.8, p.1151-117, 1988.

SELBERG, O. *et al.* Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. **Hepatology**, Baltimore, v. 25, p. 652-657, 1997.

SHANKAR, T.P. *et al.* Elevated growth hormone levels and insulin resistance in patients with cirrhosis of the liver. **Am. J. Med. Sci.**, Hagerstown, v. 291, p. 248–254, 1986.

SHEN, X.Y. *et al.* Cirrhotic liver expresses low levels of the full-length and truncated growth hormone receptors. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 83, p. 2532-2538, 1998.

SHERON, N. Alcoholic liver disease. In: O' GRADY, J. **Comprehensive clinical hepatology**. Philadelphia: Mosby, 2000.

SMITH, J.L.; GRAHAM, D.Y. Variceal hemorrhage: Critical evaluation of survival analysis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 82, p. 968-973, 1982.

SMITH, R.G.; JIANG, H.; SUN, Y. Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance. **Trends Endocrinol Metab.**, New York, v. 16, p. 436–442, 2005.

STARZL, T.E. *et al.* A hundred years of the hepatotropic controversy. **Ciba Found. Symp.**, Amsterdam, p. 111-129, 1977.

STARZL, T.E. *et al.* Homotransplantation of the liver in humans. **Gynecik. Obstet.**, v. 117, p. 659, 1963.

TAHARA, H. *et al.* Telomerase activity in human liver tissues: comparison between chronic liver disease and hepatocellular carcinomas. **Cancer Res.**, Baltimore, v. 55, p. 2734-2736, 1995.

TATER, R.E. *et al.* The quality of life following liver transplantation: a preliminary report. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.17, p.207-217, 1988.

TOLEDO, C.; SALMERON, J.; RIMOLA, A. Predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. **Hepatology**, Baltimore, v. 17, p. 251-257, 1993.

UMPLEBY, A.M.; RUSSELL-JONES, D.L. The hormonal control of protein metabolism. **Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.**, London, v. 10, p. 551-570, 1996.

UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING. – UNOS. Database 2011. Disponível em: [www.unos.org](http://www.unos.org). Acesso em: 29/9/2011

UNOS - United Network for Organ Sharing. **Dados de mortalidades e morbidade do transplante hepático**. Disponível em: [www.unos.org](http://www.unos.org). Ud. In: 2001. Acesso em: 18/10/2011.

VELDHUIS, J.D. *et al.* Gender, age, body mass index, and IGF-I individually and jointly determine distinct GH dynamics: analyses in one hundred healthy adults. **Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 96, p.115-121, 2011.

VILLAFUERTA, B.C. *et al.* Coculture of primary rat hepatocytes and non-parenchymal cells permits expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in vitro. **Endocrinology**, Baltimore, v. 134, p. 2044 -2050, 1994.

WEBER, M.M. *et al.* Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. **Horm. Res.**, Basel, v. 57, p. 105-112, 2002.

WIESNER, R. *et al.* United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 124, p. 91-96, 2003.

WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Warns of growing “crisis of suffering**. Disponível em: <http://www.who.int/whr2001/2001/archives/1997/press.htm>. Acesso em: 12/8/2011.

WU, Y.L. *et al.* Clinical significance of serum IGF-1, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 10, p. 2740–2743, 2004.

YOON, Y.H.; YI, H. **Relatório de Fiscalização # 83**: mortalidade cirrose hepática nos Estados Unidos, 1970-2005. Bethesda NIAAA, Divisão de Epidemiologia e Pesquisa, Prevenção Álcool Epidemiológica Data System, agosto de 2008. Disponível em: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance83/Cirr05.htm> . Acesso em: em: 12/8/2011.

**ANEXOS**



Curitiba, 30 de julho de 2008.

Ilmo Sr  
**Julio Cesar Uili Coelho**  
Neste

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação da Função Sexual e Hormonal em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Tratamento Hepático”, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de julho de 2008. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE:** 0159.0.208.000-08  
**Registro CEP:** 1712.129/2008-07

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

**Data para entrega do primeiro relatório: 30 de janeiro de 2009.**

Atenciosamente,



**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do Projeto: Fator de Crescimento insulina-símile e seu carreador plasmático em pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Transplante Hepático.**

**Investigador: Dr Julio C. U. Coelho / Dr. Gustavo Rodrigues Alves Castro**

**Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas - UFPR**

**Endereço e telefone: Rua General Carneiro, 181. Tel 3360-1886**

**PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos

caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

## **INTRODUÇÃO**

A doença hepática crônica pode causar alterações hormonais significantes, inclusive dos hormônios sexuais e das glândulas tireóide e paratireóide. Candidatos à transplante hepático, freqüentemente apresentam cansaço, fraqueza muscular, desnutrição e outros.

A determinação de hormônios sexuais e de outros hormônios antes e após o transplante hepático ainda não foi realizada em nosso meio.

## **PROPÓSITO DO ESTUDO**

O objetivo do presente estudo é avaliar a função sexual e endócrina antes e após o transplante hepático através de:

1. Determinação da dosagem de hormônios (sexuais, tireoidianos, paratireoidianos, IGF1) antes e após o transplante hepático.

## **SELEÇÃO**

Serão incluídos no estudo pacientes com cirrose hepática avançada, a serem submetidos à transplante hepático, do sexo masculino (18 a 60 anos).

## **PROCEDIMENTOS**

Serão obtidos 20 ml de sangue dos pacientes em jejum, antes (no máximo 6 meses antes) e 6 meses após o transplante para dosagem sanguínea dos hormônios avaliados pelo estudo. Os exames serão coletados com material estéril, adequado para o procedimento, e as amostras serão processadas em laboratório qualificado.

O paciente será beneficiado na medida em que haverá uma melhor compreensão de sua função endócrina, pré e pós transplante.

Não haverá riscos inerentes ao estudo.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

### **CUSTOS**

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

### **PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

### **PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:**

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

### **CONTATO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (pelo telefone: 41-88233300). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

### **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

---

\_\_\_\_\_  
NOME DO PACIENTE

---

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA

\_\_\_\_\_  
DATA

---

\_\_\_\_\_  
NOME DO INVESTIGADOR

(Pessoa que aplicou o TCLE)

---

\_\_\_\_\_  
ASSINATURA

---

\_\_\_\_\_  
DATA

## PROTOCO DE COLETA DE DADOS PARA PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO

**Avaliação da Função Sexual e Hormonal em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Transplante Hepático**

Data do transplante: \_\_\_\_\_;

1. Identificação: Nome \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_

2. Diagnóstico

definitivo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
—

3. Pré-operatório imediato: MELD \_\_\_\_\_; Child-Pugh \_\_\_\_\_

Bilirrubina total \_\_\_\_\_; bilirrubina direta \_\_\_\_\_; albumina \_\_\_\_\_

TAP/RNI \_\_\_\_\_: Creatinina sérica \_\_\_\_\_; ALT \_\_\_\_\_;

AST \_\_\_\_\_

**DADOS DO TRANSPLANTE**1. Total de transfusão de concentrado de hemácias: per-operatório \_\_\_\_ unidades;  
até 48 horas pós-TH \_\_\_\_ unidades; 3-7º dia pós TH \_\_\_\_ unidades

2. Duração da isquemia fria \_\_\_\_\_; Isquemia quente \_\_\_\_\_

3. Duração total do transplante \_\_\_\_\_

4. Ascite: Não (  ); Sim (  ) Quanto \_\_\_\_\_

5. Anátomo-Patológico \_\_\_\_\_ do

Explante: \_\_\_\_\_

---

—