

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VÍTOR MAMORU HAIDA

**DOSAGEM DE CÁLCIO, PARATORMÔNIO E VITAMINA D EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ANTES E APÓS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

CURITIBA

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VÍTOR MAMORU HAIDA

**DOSAGEM DE CÁLCIO, PARATORMÔNIO E VITAMINA D EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ANTES E APÓS
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. Jorge Eduardo Fouto Matias.

CURITIBA

2016




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA
NÍVEIS MESTRADO & DOUTORADO

Ata do julgamento da 427ª Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, referente ao aluno **Vítor Mamoru Haida** com o trabalho intitulado: "DOSAGEM DE CÁLCIO, PARATORMÔNIO E VITAMINA D EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO". **Área de Concentração:** Clínica Cirúrgica; **Linha de Pesquisa:** Avaliação Anátomo-Funcional dos Transplantes de Órgãos Sólidos e Tecidos; tendo como orientador o Professor Doutor **Júlio Cezar Uili Coelho**.

Às sete horas e trinta minutos do dia primeiro de julho de dois mil e dezesseis, no auditório do Serviço de Clínica Cirúrgica - sala 701 - 7º andar do prédio central do Hospital de Clínicas, reuniu-se, em sessão pública, a Banca Examinadora de Avaliação composta pelos seguintes professores doutores: Silvânia Klug Pimentel, Mônica Beatriz Parolin, Clementino Zeni Neto, sendo este último presidente da banca. Aberta a sessão, foi apresentada pelo Professor Doutor Jorge Eduardo Fouto Matias, Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Banca Examinadora de Avaliação convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Banca Examinadora. Obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a banca examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto. O candidato foi considerado **APROVADO** considerando-se os parâmetros vigentes estabelecidos pelo programa e regidos pela legislação pertinente da instituição. Voltando à sala de sessão, o Senhor Presidente da Banca Examinadora leu os conceitos do Parecer Conjunto e deu por encerrada a sessão. Para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata que será assinada pelos membros da banca examinadora.


Silvânia Klug Pimentel


Mônica Beatriz Parolin


Clementino Zeni Neto

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

Aos meus pais, Minoru e Keiko, que não me ensinaram apenas com palavras, mas com o exemplo de vida.

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 Professor Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias, coordenador 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. À 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, Karla Rocha Penteado, Bruno Trevisan Zacharias e Gustavo Rodrigues Alves Castro 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. À comadre Jeanine Marie Nardin pela incansável ajuda com a análise estatística e revisão dos dados. 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.

RESUMO

Contexto - O fígado possui um importante papel no metabolismo da vitamina D e por consequência influência no metabolismo ósseo. A cirrose hepática causa diversas disfunções orgânicas entre elas a osteodistrofia hepática. O transplante hepático proporciona recuperação da função hepática e melhora da qualidade de vida dos pacientes cirróticos. Objetivos - Avaliar os níveis plasmáticos de cálcio, paratormônio (PTH) e vitamina D em pacientes do sexo masculino e portadores de cirrose hepática antes e após serem submetidos ao transplante hepático cadavérico. Métodos - Em estudo prospectivo, os níveis séricos de cálcio, PTH e vitamina D de 30 pacientes adultos do sexo masculino com doença hepática avançada foram dosados 2 a 4 horas antes e 6 meses após o THC. Resultados - Os pacientes apresentaram níveis de cálcio corrigido normal antes do THC e não houve nenhuma alteração após o procedimento (9,04(8,62-9,46) e 8,98(8,65-9,31)mg/dL respectivamente ($p=0,374$). Não houve diferença na dosagem de PTH antes e após o THC (38,5(11,1-149,0) e 54,2(0,3-124,0) respectivamente ($p=0,27$). Vinte pacientes (66,6%) apresentaram níveis de vitamina D menor que o valor de referência antes do THC e 8 após (26,7%) ($p=0,005$). Os valores da vitamina D sérica aumentaram de 22,3(7,0-54,0)mcg/L antes do THC para 31,5(13,3-60,0)mcg/L após ($p<0,001$). Esta diferença foi significativa tanto nos grupo com MELD<18 quanto no grupo com MELD \geq 18 ($p=0,03$ e $p=0,01$ respectivamente). Conclusão - Os pacientes com doença hepática terminal submetidos ao transplante hepático apresentam níveis de cálcio e PTH normais antes e após o THC. Deficiência de vitamina D é comum em pacientes com hepatopatia crônica avançada e é corrigida após o THC na maioria dos pacientes, independente da gravidade da hepatopatia.

Palavras-chave: Transplante hepático. Cálcio. Vitamina D. Paratormônio. Cirrose hepática. Doença hepática terminal. Osteodistrofia Hepática.

ABSTRACT

CALCIUM, PARATHYROID HORMONE, AND VITAMIN D SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS BEFORE AND AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Background - The liver plays a significant role in the metabolism of vitamin D and consequently influences the bone metabolism. Cirrhosis causes various organic dysfunctions including hepatic osteodystrophy. Liver transplantation provides recovery of liver function and improves the quality of life of cirrhotic patients. **Objectives** - Evaluate plasma levels of calcium, parathyroid hormone (PTH) and vitamin D in male patients with liver cirrhosis before and after cadaveric liver transplantation. **Methods** - In a prospective study, serum levels of calcium, parathormone and vitamin D from 30 male adult patients with end-stage liver disease were measured two to four hours before and six months after liver transplantation (LT). **Results** - Patients with end-stage liver disease showed corrected calcium levels normal before LT and there was no change after the procedure (9.04 (8.62 to 9.46) and 8.98(8.65 to 9.31)mg/dL respectively ($p=0.374$). There was no difference in the dosage of PTH before and after LT (38.5 (11.1 to 149.0) and 54.2 (0.3 to 124.0), respectively ($p=0.27$). Twenty patients (66.6%) had levels of vitamin D smaller than the control value before LT and 8 after (26.7%) ($p=0.005$). Vitamin D serum values increase from 22.3(7.0 to 54.0)mcg/L before LT to 31.5(13.3 to 60.0)mcg/L after LT ($p<0.001$). This difference was significant in both MELD<18 and MELD \geq 18 groups ($p=0.03$ and $p=0.01$ respectively). **Conclusion** - Patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation have normal levels of calcium and PTH before and after LT. Vitamin D deficiency is common in patients with end-stage disease before LT and is corrected in the majority of the patients after LT, regardless of the severity of liver disease.

Key words - Liver transplantation. Calcium. Vitamin D. Parathyroid hormone. Liver cirrhosis. End stage liver disease. Hepatic osteodystrophy.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA.....	33
GRÁFICO 2 NÍVEIS SÉRICOS DO CÁLCIO DE ACORDO COM O MELD	34
GRÁFICO 3 NÍVEIS SÉRICOS DO PTH DE ACORDO COM O MELD.	35
GRÁFICO 4 NÍVEIS SÉRICOS DA VITAMINA D DE ACORDO COM O MELD ...	36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CLASSIFICAÇÃO CHILD-PUGH.....	20
TABELA 2	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES	32
TABELA 3	NÍVEIS SÉRICOS DO CÁLCIO, PTH E VITAMINA D	34

LISTA DE SIGLAS

1,25(OH) ₂ D	- 1,25-di-hidroxicálciferol
25(OH) ₂ D	- 25-hidroxicálciferol
ABTO	- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	- Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTX	- Telo-peptídeo tipo-β do colágeno I
ELTR	- European Liver Transplant Registry
FGF23	- Fator de Crescimento derivado de fibroblasto 23
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IPARDES	- Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
MELD	- <i>Model for End-stage Liver Disease</i>
P1NP	- <i>Pró-peptídeo N-terminal do Prócolágeno tipo 1</i>
PBE	- Peritonite bacteriana espontânea
PTH	- Paratormônio
THC	- Transplante Hepático Cadavérico
UNOS	- United Network for Organ Sharing

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVO GERAL	16
2.1	OBJETIVO ESPECÍFICO	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1	CIRROSE HEPÁTICA	17
3.2	ETIOLOGIA DA CIRROSE HEPÁTICA	17
3.2.1	Cirrose alcoólica	17
3.2.2	Cirrose por hepatites virais	18
3.2.3	Outras causas de cirrose hepática	18
3.3	PATOGENIA DA CIRROSE HEPÁTICA	19
3.4	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE E PROGNÓSTICO DA CIRROSE HEPÁTICA	20
3.5	CONSEQUÊNCIAS E COMPLICAÇÕES DA CIRROSE HEPÁTICA	21
3.6	TRANSPLANTE HEPÁTICO	23
3.7	METABOLISMO DO CÁLCIO	24
3.8	VITAMINA D	25
3.9	PARATORMÔNIO	26
3.10	OSTEODISTROFIA HEPÁTICA	27
4	MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES	28
4.2	PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO	29
4.3	PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	29
4.4	CÁLCULO DO MELD	29
4.5	ANÁLISES CLÍNICAS LABORATORIAIS	30
4.6	AGRUPAMENTO DOS PACIENTES E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS	30
5	RESULTADOS	32

5.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA DO CÁLCIO, PTH E VITAMINA D	33
6	DISCUSSÃO	37
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
	ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	46
	ANEXO 2 - PROTOCOLO DE ESTUDO PARA TODOS PACIENTES.....	50
	ANEXO 3 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS.....	52

1. INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão sólido do nosso organismo e possui múltiplas funções. Dentre estas destaca-se a produção e regulação de vários hormônios que atuarão de forma endócrina, parácrina ou autócrina. Para adequada função deste órgão é necessário que sua estrutura celular esteja preservada. Diversas doenças hepáticas podem evoluir para hepatopatias crônicas e cirrose hepática. Esta é um processo degenerativo do tecido hepático que culmina em lesão hepatocelular, formação de tecido conjuntivo com fibrose e regeneração hepatocelular irregular e desorganizada.

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 destaca-se a hipertensão da veia porta e suas complicações (ascite e varizes do trato gastrointestinal), alterações hematológicas, alterações hemodinâmicas sistêmicas e pulmonares (hipertensão pulmonar) e alterações da função de síntese (COELHO, 2012).

O fígado possui um importante papel no metabolismo da vitamina D (calciferol) e por consequência influência no metabolismo ósseo. A vitamina D é hidroxilada no fígado para 25-hidroxicalciferol (25(OH)D), sua principal forma circulante, e é convertida pelos rins em 1,25-di-hidroxicalciferol (1,25(OH)D), sua forma ativa. Os hepatócitos em conjunto com as células da glândula paratireóide e renais expressam o receptor cálcio-sensível 4 que tem função regulatória no sistema de homeostase do cálcio (FISHER, 2007).

A ostodistrofia não é infrequente nos indivíduos com cirrose hepática e sua etiologia é multifatorial. Osteodistrofia hepática é um termo genérico para achados de doença osteometabólica em pacientes com cirrose hepática (DUARTE, 2001). Embora nos estágios avançados das hepatopatias crônicas, por diversas causas, a perda óssea seja frequentemente evidente (20-60%) (GEORGE, 2009), a relevância clínica dos distúrbios de vitamina D e PTH relacionados à osteodistrofia hepática ainda são incertos (MIROLIAEE, 2010).

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.

Com a melhora nas técnicas, cuidados pré e pós-operatórios, melhores métodos diagnósticos e novas drogas imunossupressoras, os índices de sobrevida, nos centros de referência, já chegam a 87% e 80% em um e cinco anos respectivamente (UNOS, 2015).

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.

2. OBJETIVO GERAL

Este estudo foi realizado para avaliar os níveis plasmáticos de cálcio, paratormônio e vitamina D em pacientes do sexo masculino e portadores de cirrose hepática por diferentes etiologias antes e após serem submetidos a transplante hepático cadavérico.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

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

- Determinar os valores séricos do cálcio, paratormônio e vitamina D em pacientes do sexo masculino, portadores de cirrose hepática e candidatos a transplante hepático cadavérico.
- Determinar as causas da cirrose hepática e os escores de prognósticos, através do cálculo do MELD (Model for End-stage Liver Disease), dos pacientes selecionados candidatos a transplante hepático cadavérico.
- Determinar os valores séricos do cálcio, paratormônio e vitamina D, seis meses após a realização do transplante hepático cadavérico.
- Correlacionar comparativamente os valores séricos do cálcio, paratormônio e vitamina D, antes e após o transplante hepático cadavérico e analisar se o transplante ou as outras variáveis alteram os valores hormonais.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 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. Segundo dados oficiais do Ministério da Saúde, morreram no Brasil em 2013, 9.350 pacientes por cirrose hepática, sendo esta causa de mortalidade mais prevalente no sudeste e nordeste brasileiro (DATASUS, 2013).

3.2 ETIOLOGIA DA CIRROSE HEPÁTICA

3.2.1 Cirrose alcoólica

Ao se estudar a etiologia da cirrose hepática, observa-se que a causa mais comum em países ocidentais é a cirrose alcoólica (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. 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).

3.2.2 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, 2015), 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.

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. 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

Várias outras doenças hepáticas podem evoluir para cirrose, como:

- 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.

3.3 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, 2012).

Esse mecanismo de lesão contínuo 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.

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 (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, 2002).

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, 2002).

3.4 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 (TABELA 1):

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO ESCORE DE CHILD-PUGH.

	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Ascite	Ausente	Leve/moderada	Tensa
Bilirrubinas	<2	2-3	>3
Albumina	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Atividade/tempo de protrombina	>70% <4 seg	50%-70% 4-6 seg	<50% >6 seg

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 é o MELD (*Model for End-stage Liver Disease*). Este é reconhecido mundialmente como uma poderosa ferramenta para análise da disfunção hepática nos pacientes cirróticos (ASRANI; KAMATH, 2015). 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; ASRANI; KAMATH, 2015).

3.5 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, 2012).

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, 2012).

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 clínicas 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 (LI; YU; LI, 2011).

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 (COELHO, 2012).

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 sobrevivência 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, 2004).

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 (GARCIA-TSAO, 2004).

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; 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. A etiologia da desnutrição em cirróticos é multifatorial: baixa ingestão, má absorção, perda proteica intestinal, baixa síntese hepática, alterações metabólicas e hormonais (SELBERG *et al.*, 1997).

3.6 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, 2012)

Até 2013, foram realizados mais de 118.000 transplantes hepáticos na Europa, sendo a França e a Espanha os dois maiores países transplantadores deste órgão. No ano de 2012 foram realizados 5995 transplantes de fígado no continente europeu (ELTR, 2013). Nos Estados Unidos, houve nos últimos dez anos um aumento progressivo do número de transplantes realizados. Em 2015 foram realizado 7.127 transplante hepático neste país (UNOS, 2016).

No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, em 2015 foram realizados 1.809 transplantes hepáticos, sendo 1.659 transplantes cadavéricos – realizados por 61 equipes de transplante (ABTO, 2016). Assim o Brasil ocupou o segundo lugar em número absoluto de transplante hepático em 2014, ficando atrás somente do Estados Unidos e o 24º lugar em número relativo (9,2 transplantes por milhão de habitantes). O Ceará seguido pelo Distrito Federal são os

dois estados que mais realizaram transplantes hepáticos em 2014 por milhão de habitantes.

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 87% e 80% em um e cinco anos respectivamente (UNOS,2015).

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.

3.7 METABOLISMO DO CÁLCIO

O íon cálcio desempenha uma função muito importante nos eventos intracelulares e extracelulares da fisiologia humana. Os níveis extracelulares de cálcio nos seres humanos são estritamente regulados dentro de uma estreita faixa fisiológica a fim de proporcionar um funcionamento adequado de vários tecidos: a excitação-contração no coração e nos músculos, transmissão sináptica e outras funções do sistema nervoso, agregação plaquetária, coagulação e secreção de hormônios e outros reguladores por exocitose.

O cálcio total sérico consiste em aproximadamente 1% do cálcio corporal total, com a maior parte do restante retida nos ossos. O cálcio total no líquido extracelular está presente na forma ionizada (cerca de 50%), ligado a albumina (cerca de 40%) e formando complexos com ânions como fosfato e o citrato (cerca de 10%) (HOFER, 2003). É a concentração do cálcio ionizado ($[Ca^{2+}]$) que é regulada no líquido extracelular. A regulação da calcemia é realizada pelo paratormônio (PTH) e vitamina D (aumentam a calcemia) e pela calcitonina (diminui a calcemia).

Assim, o desafio da homeostase do cálcio é manter um nível constante de $[Ca^{2+}]$ no líquido extracelular, proporcionando simultaneamente quantidades adequadas de cálcio para as células, ossos e excreção renal - e todos compensados a cada momento, de acordo com a ingestão diária de cálcio, metabolismo ósseo e função renal.

3.8 VITAMINA D

O termo vitamina D (calciferol) refere-se a dois secosteróides: vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalfiferol). Ambos são produzidos por fotólise de precursores naturais de esterol. A vitamina D₂ é a principal forma de vitamina D disponível para fins farmacêuticos e a vitamina D₃ é produzida a partir do 7-desidro-colesterol, um precursor do colesterol encontrado em altas concentrações na pele. Os metabólitos ativos da vitamina D₂ e D₃ apresentam atividade biológica equivalente, de modo que o termo vitamina D, a menos que qualificado de forma diferente, será entendido aqui como referência a ambas.

Para ser biologicamente ativa, a vitamina D necessita de uma metabolização posterior. O fígado é o principal, porém não é o único órgão que pode metabolizar a vitamina D em sua principal forma circulante, a 25-hidroxicalciferol (25(OH)D). Os rins e outros tecidos metabolizam a 25(OH)D em vários outros metabólitos, sendo que os mais importantes são o 1,25-di-hidroxicalciferol (1,25(OH)₂D) e o 24,25-di-hidroxicalciferol (24,25(OH)₂D). A 1,25(OH)₂D é o metabólito da vitamina D mais biologicamente ativo.

A produção de 1,25(OH)₂D nos rins é estimulada pelo PTH e fator de crescimento insulina-símile (IGF-1) e é inibida pelo fator de crescimento derivado de fibroblasto 23 (FGF23) e por altos níveis de cálcio e fosfato. Já a produção de 24,25(OH)₂D é estimulada por níveis elevados de cálcio e fosfato, bem como de 1,25(OH)₂D e FGF23, funcionando como uma espécie de *feedback* negativo (JONES, 1998).

A vitamina D apresenta diversos efeitos em vários órgãos como: os intestinos, rins e ossos. O principal efeito desta substância é aumentar a absorção intestinal de cálcio por meio do aumento da formação de calbindina (proteína ligante do cálcio) nas células epiteliais intestinais. De maneira menos expressiva esta vitamina age nos rins aumentando a absorção de cálcio nos túbulos renais e desta

forma, tende a diminuir a excreção desta substância na urina. Nos ossos a ação da vitamina D depende da sua concentração. Quando em concentrações muito elevadas, esta vitamina provoca a absorção do osso, provavelmente pelo efeito de aumentar o transporte de cálcio através das membranas celulares. Em quantidade menor promove a formação óssea, provavelmente em resposta ao aumento da absorção intestinal de cálcio e fosfato (HOLICK, 2007)

3.9 PARATORMÔNIO

O paratormônio (PTH) é secretado por quatro glândulas paratireóides localizadas adjacentes à glândula tireoide. Este hormônio representa potente mecanismo para controle das concentrações extracelulares de cálcio, mediante a redução da reabsorção intestinal, da excreção renal e do intercâmbio desses íons entre o líquido extracelular e o osso. A atividade excessiva da glândula paratireóide provoca rápida absorção de sais de cálcio dos ossos, com a conseqüente hipercalcemia; de modo inverso, a hipofunção destas glândulas gera hipocalcemia, podendo resultar em tetania (MARX, 2000).

O PTH apresenta dois efeitos sobre o osso na indução da absorção de cálcio e fosfato. Um deles resulta na ativação de osteócitos (fase rápida) para promover a absorção de cálcio e a segunda fase mais lenta, que provém da proliferação dos osteoclastos, seguida pela reabsorção osteoclástica do próprio osso e não meramente da absorção óssea dos sais de fosfato cálcico.

Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção tubular do cálcio, que ocorre em grande parte nos túbulos distais finais e nos ductos coletores. Este hormônio também estimula a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)D, que por sua vez age aumentando a absorção de cálcio no intestino.

Até mesmo a mais insignificante redução na concentração do cálcio $[Ca^{2+}]$ no líquido extracelular faz com que as glândulas paratireóides aumentem a secreção de PTH. De modo inverso, as condições indutoras de aumento da concentração do cálcio $[Ca^{2+}]$ acima do normal provocam diminuição da sua atividade. Tais condições incluem: quantidade excessiva de cálcio na dieta, teor elevado da vitamina D na dieta e absorção óssea causada por fatores outros que não o PTH (p. ex., absorção óssea provocada pelo desuso dos ossos).

3.10 OSTEODISTROFIA HEPÁTICA

Osteodistrofia hepática é definida como doença óssea associada a hepatopatia crônica e seu mecanismo não é claramente determinado (ROULLARD, 2001). A prevalência de osteoporose entre os pacientes com doença hepática avançada é relatada entre 12% e 55% (COLLIER, 2007; GORAL, 2010; GATTA, 2014), dependendo do critério usado para diagnóstico, etilologia e o grau da doença. Sua prevalência é maior nas doenças colestáticas como cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária (GASSER, 2008; WARIAGHLI, 2010).

Nos pacientes com cirrose, os fatores que contribuem para osteoporose são semelhantes àqueles responsáveis pela osteoporose pós-menopausa e nos idosos (GORAL, 2010). Baixo índice de massa corporal, alcoolismo, desnutrição, estilo de vida sedentária são fatores comportamentais frequentes em pacientes com cirrose hepática e relacionados a redução da densitometria óssea, desenvolvimento de osteopenia/osteoporose e aumento do risco de fraturas (GATTA, 2014).

O uso crônico de corticoesteróides é a terapia padrão para doenças hepáticas autoimunes e colestáticas e é utilizado frequentemente nos pacientes após o transplante hepático, associado na maioria das vezes aos agentes imunossupressores, como os inibidores da calcineurina (p. ex., tacrolimus). Estas substâncias são responsáveis por uma perda óssea significativa, pelo aumento da atividade osteoclástica e inibição da diferenciação osteoblástica (JIA, 2006).

O hipogonadismo também é um fator chave relacionado à perda de massa óssea em pacientes com doença hepática crônica. Deficiências de testosterona e estrogênio diminuem a meia-vida de osteoblastos e aumentam a meia vida de osteoclastos, o que resulta em redução da massa óssea e aumento do risco de fraturas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no 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) no, sob o registro CAAE, CEP e segue as diretrizes do Ministério da Saúde (ANEXO 1).

4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

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

Neste período foram realizados noventa e três transplantes hepáticos, sendo incluído para o presente estudo os pacientes que preenchessem 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 pediátricos, com idade inferior a 18 anos.

- Pacientes com idade superior a 65 anos.

- Pacientes submetidos a transplante hepático intervivos (THIV)

- Pacientes do sexo feminino

- Pacientes submetidos a transplante hepático do tipo “dominó”

- Pacientes submetidos a transplante de emergência e a re-transplante

- 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.

4.2 PERÍODO PRÉ-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Os dados referentes ao período pré-transplante, incluindo a etiologia da doença hepática e o MELD foram registrados em protocolo de estudo.

Na admissão hospitalar, entre duas e quatro horas antes da realização do transplante hepático cadavérico, o receptor era submetido a coleta de cerca de 50 ml de sangue periférico para análise laboratorial (Laboratório de Análises Clínicas Sérgio Franco - Medicina Diagnóstica/Curitiba), para as seguintes dosagens séricas:

- Cálcio
- Paratormônio
- Vitamina D

Para cálculo do MELD e correção do cálcio sérico pela albumina, foram dosados na mesma amostra bilirrubina total, creatinina, tempo de protrombina (RNI) e albumina séricas.

4.3 PERÍODO PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Após o THC, todos os pacientes foram submetidos ao esquema de imunossupressão padrão, utilizando tacrolimus ou ciclosporina, micofenolato de mofetila e corticóides.

Seis meses após o transplante hepático cadavérico, os pacientes foram submetidos a nova coleta de sangue (20 ml em jejum) para dosagem sérica de cálcio, paratormônio e vitamina D.

4.4. CÁLCULO DO MELD

O escore MELD foi obtido por meio da fórmula logarítmica abaixo, em que são usados três parâmetros laboratoriais: bilirrubina total 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 11 foram incluídos na lista para transplante. A pontuação extra para hepatocarcinoma e situações especiais não foram considerados para análise dos dados.

4.5. ANÁLISES CLÍNICAS LABORATORIAIS

Todas as amostras de sangue foram coletadas em tubos de ensaio sem anti-coagulante, centrifugadas a 2000 rotações por minuto (RPM) por 10 minutos, separando-se o soro para armazenamento em freezer a -80° C.

Os valores séricos do cálcio e albumina sérica foram obtidos pelo método colorimétrico. Para cálculo do cálcio corrigido foi utilizado a fórmula: $\text{Ca corrigido} = \text{Ca sérico total}_{\text{mg/dl}} + 0,8(4 - \text{albumina sérica}_{\text{g/dl}})$. Os valores de referência para cálcio variam entre 8,4 a 10,6 mg/dL.

Os valores séricos de PTH foram obtidos pelo método de ensaio imunoenzimático por quimioluminescência. Os valores de referência para o PTH variam entre 12 a 65 pg/mL.

Os valores séricos da vitamina D foram obtidos pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Os valores de referência normais para vitamina D em adultos variam entre 30 a 80 mcg/L. Considera-se deficiência moderada valores entre 15 a 30 mcg/L e deficiência severa valores menores que 15 mcg/L.

4.6 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) . 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 dados dos pacientes foram separados em 2 grupos principais: pré-transplante hepático e pós-transplante hepático.

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- MELD pré-transplante hepático cadavérico
- Níveis séricos de cálcio pré e pós-transplante hepático cadavérico
- Níveis séricos de PTH pré e pós-transplante hepático cadavérico.

- Níveis séricos de vitamina D pré e pós-transplante hepático cadavérico.

Para avaliação da normalidade foram utilizados testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov e para análise estatística dos dados foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon. Adotou-se o nível de significância estatística de 5% ($p \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

Entre agosto de 2008 e abril de 2011, noventa e três pacientes foram submetidos a transplante hepático. Destes 30 pacientes foram incluídos no estudo.

A TABELA 2 mostra os dados epidemiológicos e as características clínicas dos pacientes do estudo.

TABELA 2 - DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES.

Características	Pacientes
Número	30
Idade (ano)	
Média ± DP	51.4 ± 7,6
Variação	25-64
Sexo (masculino/feminino)	30/0
Etiologia da cirrose	N (%)
Infecção crônica VHC	11 (36,7)
Abuso crônico álcool	11 (36,7)
NASH	3 (10.0)
Infecção crônica VHB	3 (10.0)
Hemocromatose	2 (6.7)
Outros	4 (13.3)
Hepatocarcinoma associado	6 (20.0)
Classificação Child-Pugh	
A	4 (13.3)
B	10 (33.3)
C	16 (53.4)
Pontuação MELD	
10-17	17 (56.7)
18-22	11 (36.7)
≥23	2 (6.7)

VHC: Vírus da hepatite C

VHB: Vírus da hepatite B

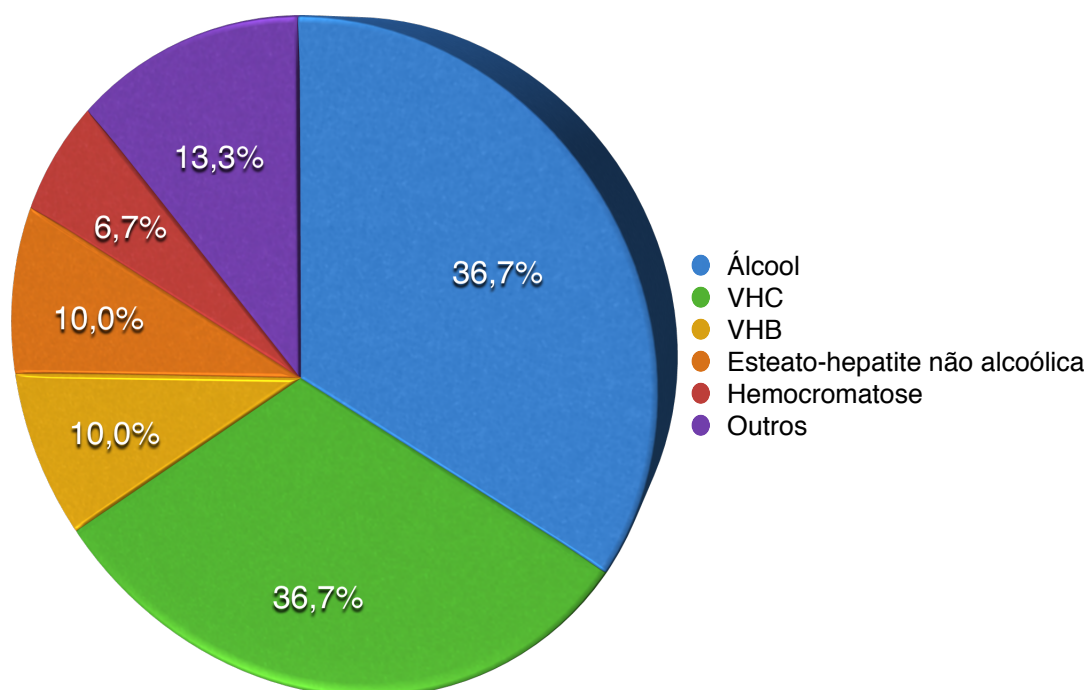
NASH: Esteatohepatite não alcoólica

No grupo do estudo a idade média foi 51,4±7,6 anos, variando de 25 à 64 anos. O MELD variou entre 10 e 30 pontos com o valor médio de 17,7±4,2 pontos (IC 95%=16,1-19,2). Dezesete pacientes apresentavam MELD menor que 18 e

treze MELD maior igual a 18. Em relação à classificação Child-Pugh, quatro pacientes eram Child A (13,3%), dez Child B (33,3) e dezesseis Child C (53,4%).

As principais indicações de transplante hepático foram hepatopatia crônica pelo vírus da Hepatite C (n=11; 36,7%) e alcoólica (n=11; 36,7%). Três pacientes foram transplantados por cirrose devido à hepatopatia crônica por vírus da Hepatite B e três por NASH (*Nonalcoholic steatohepatitis* - esteatohepatite não alcoólica), totalizando 10% cada. Três pacientes foram diagnosticados com mais de uma causa para cirrose hepática (dois com hepatite C e álcool e um com álcool e hepatite B), conforme pode-se observar no GRÁFICO 1.

GRÁFICO 1 - ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA



Seis pacientes transplantados apresentavam hepatocarcinoma associado (20%), sendo tal dado confirmado com o exame anatomopatológico do explante.

5.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO CÁLCIO, PTH E VITAMINA D

Para a análise dos valores séricos do cálcio total foram utilizados valores do cálcio corrigido pela albumina sérica. A distribuição dos valores de cálcio foi assimétrica, não seguiu o padrão de normalidade e portanto a análise dos dados foi realizada pelo teste não paramétrico de Wilcoxon. Não houve significância

estatística na análise do cálcio pré-transplante 9,04(8,62-9,46)mg/dL e pós-transplante hepático 8,98(8,65-9,31)mg/dL ($p=0,374$) (TABELA 3). Apenas 2 pacientes (6,66%) apresentaram hipocalcemia no pré-transplante e após o procedimento 23,3% apresentaram valores menores que o valor de referência.

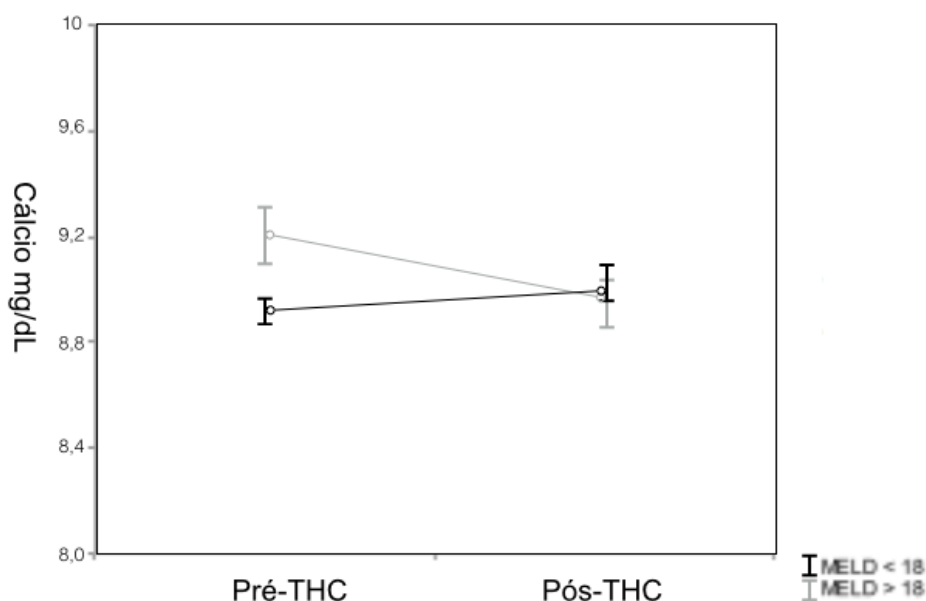
TABELA 3 - NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO, PTH E VITAMINA D

Substâncias	Valores de Referência	Pré-THC	Pós-THC	p
Cálcio	8,4-10,2 mg/dL	9,04 (8,62-9,46)	8,98 (8,65-9,31)	0,374*
PTH	12-65 pg/mL	38,5 (11,1 – 149,0)	54,2 (0,3 – 124,0)	0,27*
Vitamina D	30-80 mcg/L	22,3 (7,0 – 54,0)	31,5 (13,3 – 60,0)	0,001*

PTH: paratormônio; THC: transplante hepático cadavérico *Teste de Wilcoxon

Para avaliar a influência da gravidade da cirrose hepática na variação sérica do cálcio neste estudo foram divididos 2 grupos baseados na pontuação MELD média (grupo MELD<18 e grupo MELD≥18). Conforme mostrado pelo GRÁFICO 2, não houve significância estatística na dosagem sérica do cálcio corrigido antes e após o transplante hepático em ambos os grupos ($p=0,29$ e $p=0,2$ respectivamente).

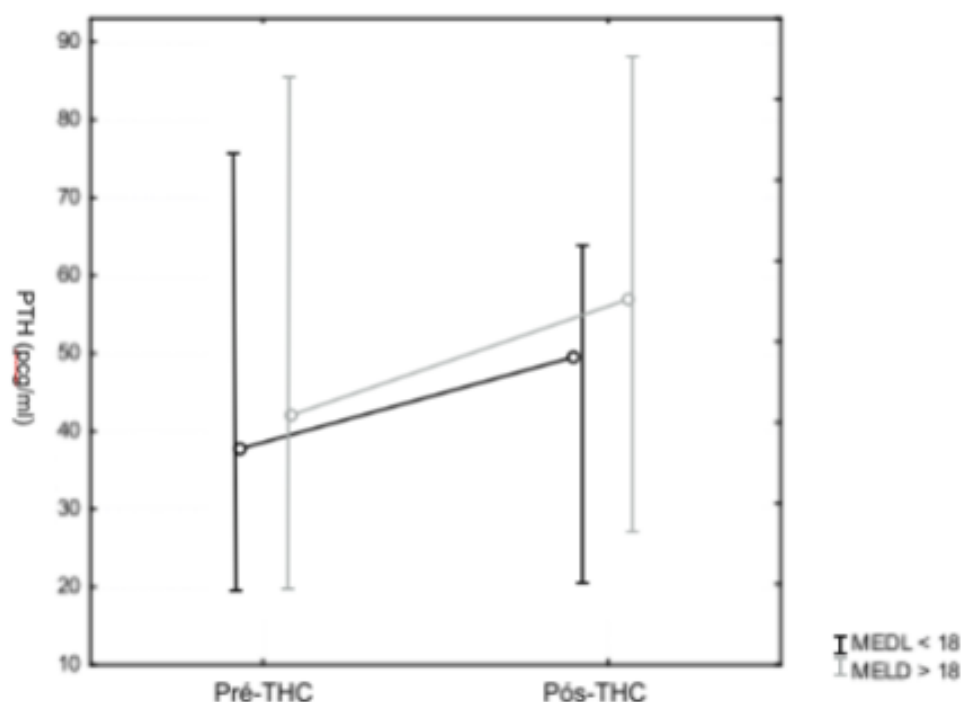
GRÁFICO 2 . NÍVEIS SÉRICOS DO CÁLCIO DE ACORDO COM O MELD.



Em ambos grupos foi não observado significância estatística: MELD<18($p=0,29$) e MELD ≥18 ($p=0,2$).

A distribuição do PTH também foi assimétrica e não houve diferença estatística entre os níveis de PTH séricos no pré e após 6 meses do THC com níveis dosados de 38,5(11,1-149,0)pg/mL e 54,2(0,3-124,0)pg/mL respectivamente ($p=0,49$), conforme mostrado na TABELA 2. O GRÁFICO 3 mostra a variação do PTH antes e após o transplante hepático nos grupos MELD<18 e MELD≥18. Não houve significância estatística nestes grupos com $p=0,9$ e $p=0,38$ respectivamente.

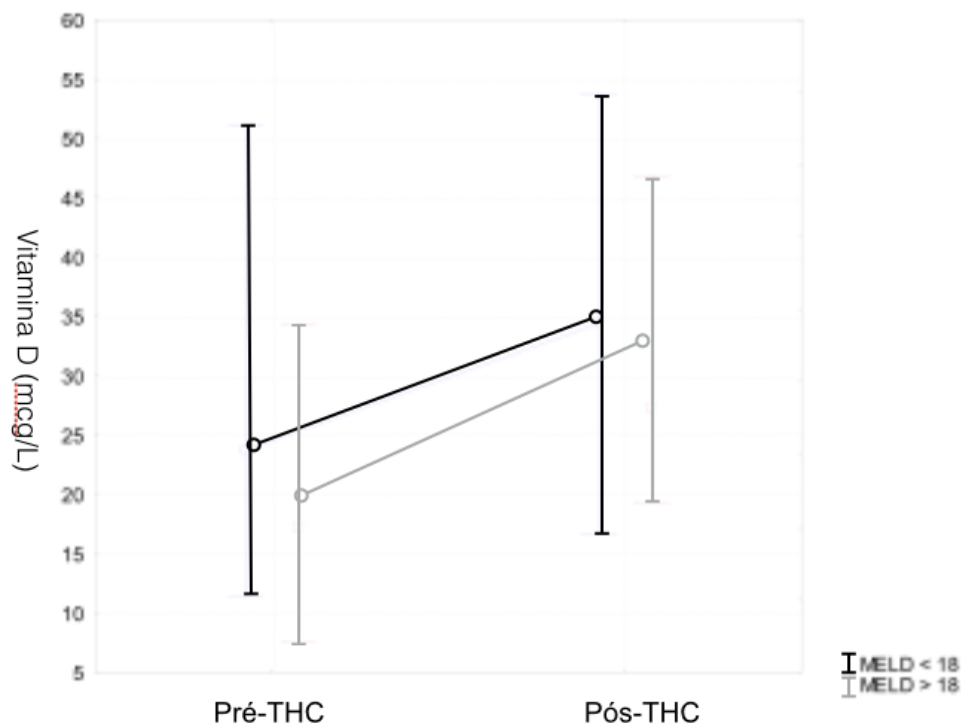
GRÁFICO 3 - NÍVEIS SÉRICOS DO PTH DE ACORDO COM O MELD.



Em ambos grupos não foi observado significância estatística: MELD<18($p=0,9$) e MELD ≥18 ($p=0,38$).

Vinte pacientes (66,6%) apresentaram níveis de vitamina D menor que o valor de referência antes do THC e oito após (26,7%) ($p=0,005$). Os valores da vitamina D sérica aumentaram de 22,3(7,0-54,0)mcg/L antes do THC para 31,5(13,3-60,0)mcg/L após ($p<0,001$) (TABELA 2). Quando avaliado de acordo com MELD, em ambos os grupos houve aumento da concentração de vitamina D sérica após o THC, conforme mostrado no GRÁFICO 4. O valor da vitamina D no grupo MELD<18 pré-transplante foi 24,8(12,6-52,1)mcg/L e após o THC 34,8(17,2-53,8)mcg/L ($p=0,03$). No grupo MELD≥18 os valores encontrados antes e após o THC foram respectivamente 18,9(6,7-34,2)mcg/L e 31,9(18,8-54,2)mcg/L ($p=0,01$).

GRÁFICO 4 . NÍVEIS SÉRICOS DA VITAMINA D DE ACORDO COM O MELD.



Em ambos grupos foi observado significância estatística: MELD<18(p=0,03) e MELD ≥18 (p=0,01).

6. DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes com doença hepática terminal tem osteopenia ou osteoporose e portanto maior risco de fraturas tanto antes, quanto após o transplante hepático (CAREY, 2003; LE GARS, 2002). A literatura atual indica que a prevalência de fratura óssea pós-THC varia de 17-65%, com importante perda de massa óssea nos primeiros meses pós-THC (KATZ, 1992). Após o transplante hepático a perda óssea continua, atingindo o nível máximo três meses pós-THC. Os fatores de risco para perda óssea e fraturas após o THC são: uso de corticóides e agentes imunossupressores, deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário, hipogonadismo e osteopenia previa (MEYS, 1994).

A avaliação da osteodistrofia hepática é particularmente relevante em pacientes submetidos à transplante hepático devido ao aumento da expectativa de vida destes pacientes. Este fato ocasiona aumento das manifestações clínicas das complicações da osteodistrofia e o uso de medicamentos pós transplante (corticosteróides e imunossupressores) corroboram para o aumento desta incidência (JIA, 2006).

Em estudo prospectivo com 220 pacientes submetidos ao transplante hepático, Reese et al mostrou que o cálcio total aumenta após o THC com $p < 0,001$ (REESE, 2012), entretanto quando corrigido o cálcio pela albumina sérica esta relação não é observada. Consistentemente com estes dados, observamos que a dosagem do cálcio corrigido pela albumina antes e após o THC não apresentou diferença estatística ($p = 0,374$). Ao avaliar o cálcio total sem a correção pela albumina sérica observamos diferença estatística (8.1 ± 1.2 to 9.1 ± 0.8 mg/dL, com $p < 0,001$). Entretanto este valor não representa o valor real do cálcio, pois metade da concentração deste elemento encontra-se ligado à proteínas plasmáticas (principalmente albumina) e estas encontram-se diminuídas no paciente com doença hepática terminal por alteração na síntese. Portanto a correção do cálcio pela albumina é de extrema importância para evitar este viés.

O hiperparatireoidismo secundário (elevação do PTH) é um fator de risco importante para baixa densitometria óssea culminando em graus variados de osteopenia/osteoporose (BAI, 2007). De acordo com Milloning et al, não há diferença estatística nos níveis de PTH em pacientes com doença hepática terminal (MILLONG, 2005). Por outro lado, Dressner-Polak et al mostrou em experimento que

ratos com cirrose biliar secundária (ligadura do ducto hepático) apresentaram perda de massa e estrutura óssea que foi prevenida pela administração intermitente de PTH (DRESSNER-POLAK, 2008). Compston et al demonstraram aumento significativo do PTH após o primeiro mês do THC, com a mediana sendo o dobro daquela obtida pré-THC, entretanto os níveis voltaram aos valores basais após o terceiro mês do THC (COMPSTON, 1996). Em nosso estudo não observamos diferença estatística nos níveis séricos de PTH antes e 6 meses após o THC ($p=0,49$), nem correlação desta dosagem com a gravidade da doença hepática pré-transplante (MELD <18 e MELD ≥ 18 , com $p=1$ e $p=0,38$ respectivamente).

Baixos níveis de vitamina D são associados com osteoporose, aumento do remodelamento ósseo e aumento do risco de fraturas (HOLLICK, 2007). Os dados da literatura são divergentes em relação a concentração da 25(OH)D e a severidade da doença hepática. Enquanto alguns estudos sugerem que os níveis de 25(OH)D diminuem com a progressão da doença hepática (TSUNEOKA, 1996; ARTEH, 2010); outros não observaram diferença entre pacientes cirróticos e não cirróticos (DUARTE, 2001) ou entre os diferentes grupos Child-Pugh (MONEGAL, 1997). Entretanto há consenso na diminuição na concentração de 25(OH)D em pacientes com doença hepática colestática ou alcoólica (CAREY, 2003; MALHAM, 2012).

Alguns estudos mostraram que apesar da diminuição da concentração da 25(OH)D sérica, a 25-hidroilação hepática da vitamina D pelo fígado está preservada (GUICHELLAR, 2002; LIM, 2012). A deficiência de 25(OH)D não é causada pela diminuição da capacidade de hidroxilação dos hepatócitos, mas pela associação de disabsorção intestinal, aumento na excreção urinária e alteração da circulação entero-hepática da vitamina D. A suplementação oral de vitamina D nestes pacientes aumenta os níveis circulantes de 25(OH)D, sugerindo que a capacidade de hidroxilação hepática está preservada (RODE, 2010).

Fisher et al mostrou que 68% dos pacientes com doença hepática secundária ao abuso do álcool e hepatite C crônica tinham deficiência de vitamina D (FISHER, 2007). Um estudo semelhante de Arteh et al mostrou uma prevalência de 92,4% de deficiência de vitamina D em 118 pacientes com cirrose hepática devido a causas não colestáticas (ARTEH, 2010). Estes estudos identificaram a presença de cirrose como fator de risco para deficiência de vitamina D e esta observação é

consistente segundo artigos anteriores que mostraram presença universal de deficiência de vitamina D em pacientes com doença hepática crônica aguardando transplante hepático. Nosso estudo observou 66,6% de deficiência desta vitamina em pacientes com cirrose que aguardavam THC. Após a realização do transplante hepático apenas 26,7% dos pacientes apresentavam deficiência de vitamina D ($p=0,005$).

As dosagens dos níveis séricos de cálcio, PTH e vitamina D por si só, não representam a real atividade óssea no momento do exame. Para avaliação da situação do metabolismo ósseo (formação-reabsorção óssea) seriam necessários exames como densitometria óssea e/ou marcadores de remodelamento ósseo como: osteocalcina, fosfatase alcalina óssea, pró-peptídeo N-terminal do procolágeno tipo 1 (P1NP) e telopeptídeo tipo- β do colágeno I (CTX) (BOTELLA, 2013; TSOURDI, 2016).

Entretanto a investigação de deficiência de vitamina D nos pacientes cirróticos que aguardam transplante hepático é essencial pois a deficiência severa desta vitamina é fator preditor independente para rejeição celular aguda moderada-severa do enxerto e sua suplementação pré-transplante reduz o risco em 60% (BITTETO, 2010).

7. CONCLUSÃO

Os pacientes com doença hepática terminal submetidos ao transplante hepático apresentam níveis de cálcio e PTH normais antes e após o THC. Deficiência de vitamina D é comum em pacientes com hepatopatia crônica avançada e é corrigida após o THC na maioria dos pacientes, independente da gravidade da hepatopatia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABTO - **Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. Registro Brasileiro de Transplantes. Disponível em: www.abto.org.br Acesso em: 23/05/2016.

ALTER, M.J. *et al.* **The natural history of community acquired hepatitis in the United States**. N Engl J Med.1992;327:1899-1905.

ARROYO, V. *et al.* **Definition and diagnostic criteria of refractory ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis**. Hepatology. 1996;23:164-76.

ARTEH, J.; NARRA, S.; NAIR, S. **Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease**. Dig Dis Sci. 2010;55:2624-8.

ASRANI, S; KAMATH, S. **Model for end-stage liver disease score and MELD exceptions: 15 years later**. Hepatol Int. 2015;9:346-54.

BAI, X.L. *et al.* **Elevation on intact parathyroid hormone level is a risk factor for bone mineral density in pretransplant patients with liver disease**. Transplant Proceed. 2007;39:3182-5.

BECKER, U. *et al.* **Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study**. Hepatology. 1996;23:1025-29.

BITETTO, D. *et al.* **Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation**. Liver Int. 2010;30:417-22.

BOTTELA, S. *et al.* **Traditional and novel bone remodeling makers in premenopausal and postmenopausal women**. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E1740-8.

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. 2002;8:278-84.

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. 1979;2:1033-6.

CAREY, E.J. *et al.* **osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem**. Liver Transplant. 2003;9:1166-73.

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.

COELHO, J.C.U. **Aparelho Digestivo – Clínica e Cirúrgica/ Júlio Coelho**. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

COHEN, J. **The scientific challenge of hepatitis C**. Science. 1999;285:26-30.

COLLIER, J. **Bone disorders in chronic liver disease**. Hepatology. 2007;46:1971-8.

COMPSTON, J.E. et al. **Early increase in plasma parathyroid hormone levels following liver transplantation**. J Hepatol. 1996;25:715-8.

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

COURT, F.G. *et al.* **The mystery of liver regeneration**. Br. J. Surg. 2002; 89:1089-95.

CRABB, C. **Hard-won advances spark excitement about hepatitis C**. Science. 2001;294:506-7.

DATASUS - **Base de Dados do Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acesso em: 23/05/2016.

DIEHL, A.M.; RAI, R. **Review: regulation of liver regeneration by pro-inflammatory cytokines**. J Gastroenterol Hepatol. 1996;11:466-70.

DRESNER-POLLAK, R. et al. **Human parathyroid hormone 1-34 prevents bone loss in experimental biliary cirrhosis in rats**. Gastroenterology. 2008;134:259-67.

DUARTE, M. et al. **Viral hepatitis B and C: organ transplantation, treatment with interferon and metabolic bone disease**. J Gastroenterol Hepatol. 2001;16:1022-7.

ELTR - **European Liver Transplant Registry**. Disponível em: www.eltr.org. Acesso em: 23/05/2016.

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. 2004;188:580-3.

FISCHER, L; FISCHER, A. **Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease**. Clinical Gastroenterol and Hepatol. 2007;5:513-20.

GARCIA-TSAO, G. **Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective**. J Hepatol. 2004;41:522-7.

GASSER, R.W. **Cholestasis and metabolic bone disease - a clinical review.** Wien Med Wochenschr. 2008;20:553-7.

GATTA, A. et al. **Hepatic osteodystrophy.** Clin Cases in Min and Bone Metab. 2014; 11:185-91.

GEORGE, J. et al. **Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease.** World J Gastroenterol. 2009;15:3516-22.

GORAL, V.; SIMSEK, M.; METE, N. **Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis.** World J Gastroenterol. 2010;16:1639-43.

GUICHELAAR, M.M. et al. **Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry.** Hepatology 2002;36:895-903.

HERNANDEZ-GEA, V.; FRIEDMANN, S.L. **Pathogenesis of liver fibrosis.** Ann. Rev Pathol Mech Dis. 2011;6:425-56.

HOFER, A.; BROWN, E. **Extracellular calcium sensing and signalling.** Nature. Mol Cell Bio. 2003;4:530:8.

HOLICK, M.F. **Vitamin D deficiency.** N Engl J Med. 2007;357:266-81.

JIA, D. et al. **Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density.** Endocrinology. 2006;147:5592-9.

JONES, G.; STRUNGNELL, S.A.; DELUCA, H. **Current understanding of the molecular actions of vitamin D.** Physiol Rev. 1998;78:1193-231.

KAMATH, P.S. *et al.* **A model to predict survival in patients with end stage liver disease.** Hepatology. 2001;33:464-70.

KATZ, I. A.; EPSTEIN, S. **Posttransplantation bone disease.** J Bone Min Res. 1992;7:123-6.

LE GARS, L. et al. **Bone involvement in patients with chronic cholestasis.** Joint Bone Spine. 2002;69:373-8.

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

LEVY, M.F. *et al.* **Quality of life improvements at one, two and five years after liver transplantation.** Transplantation. 1995;59:515-8.

LI, L; YU, C.; LI, Y. **Endoscopic band ligation versus pharmacological therapy for variceal bleeding in cirrhosis: a meta-analysis.** Can J Gastroenterol. 2011; 25:147-55.

LIM, L.Y.; CHALASANI, N. **Vitamin D deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis.** Curr Gastroenterol Rep. 2012;14:67-73.

LOFT, S.; OLESEN, K.L.; DOSSING, M. **Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women.** Scand. J. Gastroenterol. 1987;22:1251-6.

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. 1985;151:599-603.

MALHAM, M. *et al.* **The effect of a single oral megadose of vitamin D provided as either ergocalciferol (D₂) or cholecalciferol (D₃) in alcoholic liver cirrhosis.** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24:172-8.

MALINCHOC, M. *et al.* **A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.** Hepatology. 2000;31:864-71.

MARCO, V.D. *et al.* **The long term course of chronic hepatitis B.** Hepatology, 1999;30:257-64.

MARX, S.J. **Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders.** N Engl J Med. 2000;343:1863-75.

MERLI, M.; RIGGIO, O.; DALLY, L. **Does malnutrition affect survival in cirrhosis?** Hepatology. 1996;23:1041-6.

MEYS, E. *et al.* **Bone loss after orthotopic liver transplantation.** Am J Med. 1994;97:445-50.

MICHALOPOULOS, G.K.; DEFRANCES, M.C. **Liver regeneration.** Science. 1997;276:60-6.

MILLONIG, G. *et al.* **Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study.** Liver Transpl. 2005;8:960-6.

MIROLIAEE, A.; NARISI-TOOSI, M. *et al.* **Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study.** Hepatol Int. 2010;4:634-40.

MONEGAL, A. *et al.* **Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation.** Calcif Tissue Int. 1997;60:148-54.

MORGAN, M.Y.; SHERLOCK, S. **Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease.** Br Med J. 1977;1:939-41.

PEREZ, E.V.; CASTROAGUDIN, J.F. **The future of liver transplantation.** Transplant Proc. 2010;42:613-6.

PRESCOTT, L.E.; SIMMONDS, P. **Global distribution of transfusion-transmitted virus.** N Engl J Med. 1998;339:776-7.

PUGH, R.N.; MURRAY-LYON, I.M.; DAWSON, J.L. **Transection of the oesophagus for bleeding of oesophageal varices.** Br J Surg. 1973;60:646-9.

REESE, P.P. et al. **Changes in vitamin D binding protein and vitamin D concentrations associated with liver transplantation.** Liver Int. 2012;32:287-96.

RODE, A.; FOURLANOS, S.; NICOLI, A. **Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease.** Gastroenterol Clin Biol. 2010;34:618-20.

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.

ROUILLARD, S.; LANE, N.E. **Hepatic osteodystrophy.** Hepatology. 2001;33:301-7.

SCHIER, R.W. et al. **Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis.** Hepatology. 1988;8:1151-7.

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. 1997;25:652:7.

UNOS - UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING. Database 2015. Disponível em: www.unos.org. Acesso em: 23/05/2016.

TSOURDI, E. et al. **thyrotropin serum levels are differentially associated with biochemical markers of bone turnover and stiffness in women and men: results from the SHIP cohorts.** Osteoporos Int. 2016;27:719-27.

TSUNEOKA, K.; TAMEDA, Y.; TAKASE, K. et al. **Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis.** J Gastroenterol. 1996;31:669-78.

WARIAGHLI, G. et al. **Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis.** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:1397-1401

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the prevention, care and treatment of person with chronic hepatitis B infection.** Disponível em: <http://www.who.int>. Acesso em: 23/05/2016.

ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Avaliação da Função Tireoidiana em Pacientes com Cirrose Hepática antes e após o Transplante Hepático

Investigador: Dr Julio C. U. Coelho

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 ginecomastia (mamas aumentadas), perda ou diminuição da libido (desejo sexual), disfunção erétil (dificuldade de ereção do pênis), dismenorréia (dor na época da menstruação) e infertilidade.

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.
2. Determinar a qualidade de vida sexual antes e após o transplante hepático.
3. Determinar as alterações do ciclo menstrual nas mulheres antes do transplante e o período de tempo pós-transplante hepático para correção dessas alterações.

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 50 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. 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

ASSINATURA

DATA

(Pessoa que aplicou o TCLE)

ANEXO 2 - PROTOCOLO DE ESTUDO PARA TODOS PACIENTES

PROTOCOLO DE ESTUDO PARA TODOS PACIENTES

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

Data do transplante: ____/____/____ Tipo de Transplante: () Cadavérico () Intervivos

Identificação:

Nome: _____ Registro: _____

Idade: _____ Sexo: feminino() masculino ()

Altura: _____ Peso: _____

Diagnóstico definitivo: _____

Doenças associadas : _____

Pré-operatório imediato: MELD _____; Child-Pugh _____

Bilirrubina total _____; bilirrubina direta _____; albumina _____ TAP/RNI
 _____; Creatinina sérica _____; ALT _____; AST _____

DADOS DO TRANSPLANTE

Total de transfusão de concentrado de hemácias:

per-operatório ____ unidades; até 48 horas pós-TH ____ unidades;

3-7º dia pós TH ____ unidades

Duração da isquemia fria _____; Isquemia quente _____

Duração total do transplante _____ horas

Ascite: Não () ; Sim () Quanto _____

Anátomo-Patológico do Explante: _____

PÓS-TRANSPLANTE

Todos esquemas de imunossupressão (com datas):

Rejeição: a) não; b) sim (data e tratamento/duração)

Outras complicações pós-transplante e data

Recidiva do VHC ou VHB: a) não tem; b) Tem e não recidivou; c) Tem e recidivou

Biópsia hepática no pós transplante: a) não; b) sim (data_____)

Resultado: _____

ANEXO 3 – PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA EM PESQUISAS

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

