

SILVANIA KLUG PIMENTEL

**FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR
PRIMÁRIA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal
do Paraná como requisito parcial na
obtenção do grau de mestre.**

**Orientador: Júlio Cezar Uili Coelho
Coordenador: Jorge Eduardo Fouto Matias**

**CURITIBA
2004**



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

DECLARAÇÃO

Declaramos, que a Doutora SILVANIA KLUG PIMENTEL, completou os requisitos necessários para obtenção do Grau Acadêmico de Mestre em Clínica Cirúrgica ofertado pela Universidade Federal do Paraná.

Para obtê-los, concluiu os créditos didáticos previstos no Regimento do Programa e apresentou sua dissertação sob “ FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO”, em tempo hábil.

A dissertação foi defendida nesta data e aprovada pela Comissão Examinadora composta pelos Doutores Mônica Beatriz Parolin (Membro), Mário Kondo (Membro) e Jorge Eduardo Fouto Matias (Presidente).

E, por ser verdade, firmamos a presente.

Curitiba, 17 de novembro de 2004.


Prof. Dr. ANTONIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS
Vice-Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Clínica Cirúrgica da UFPR – Níveis Mestrado e Doutorado

Pimentel, Silvania Klug

Fatores de risco para recorrência de cirrose biliar primária após transplante hepático.– Curitiba, 2004.

ix, 35 f.

Orientador: Prof. Dr. Julio César Uili Coelho.

Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

1. Cirrose hepática biliar. 2. Transplante de fígado.

I. Título.

NLM WI 770

A memória de José de Assis Pimentel, meu pai, inspiração para toda a minha vida. Presença constante em minhas ações e à quem sempre dedicarei minhas vitórias e alegrias.

AGRADECIMENTOS

Meu orientador, Professor Dr. Julio César Uili Coelho, cirurgião brilhante e dedicado, pelo meu treinamento em cirurgia e constante incentivo para meu aperfeiçoamento científico.

Dr. Russell Wiesner, médico hepatologista da clinica Mayo e grande cientista, por toda a orientação no desenvolvimento deste estudo, pelas grandes idéias e clareza de objetivos.

Walter Kremers, estatístico da clinica Mayo, responsável pela análise estatística de alto nível deste estudo.

Dr. Lawrence Burgart, médico patologista da clinica Mayo, pela revisão das biópsias hepáticas e valiosas sugestões para este estudo.

Dr. Ruud A.F. Krom, cirurgião do serviço de transplante hepático da Clinica Mayo, pela dedicação ao meu treinamento em cirurgia de transplante e estímulo para a realização deste estudo.

Srta. Jane Anderson, pela preciosa ajuda no manejo do banco de dados do serviço de transplante hepático da clínica Mayo.

Minha Mãe, Sueli e aos meus irmãos, Mozart e Gustavo, pelo suporte emocional e por estarem sempre ao meu lado.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 DEFINIÇÃO DA DOENÇA E POSSÍVEL ETIOLOGIA DA CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA.....	4
2.2 RECORRÊNCIA DA CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	5
2.3 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA.....	8
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	11
3.1 PACIENTES.....	11
3.2 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	12
3.3 IMUNOSSUPRESSÃO.....	12
3.4 HISTOLOGIA.....	13
3.5 FATORES DE RISCO.....	14
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
4 RESULTADOS.....	15
4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E GRAVIDADE DA DOENÇA.....	15
4.2 SOBREVIDA DO ENXERTO.....	17
4.2.2 SOBREVIDA DO PACIENTE.....	18
4.3 REJEIÇÃO CELULAR E REJEIÇÃO DUCTOPÊNICA.....	20
4.4 RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA.....	20
4.5 FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA.....	21
5 DISCUSSÃO.....	25
6 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXO.....	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS ENTRE PACIENTES COM E SEM RECORRENCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA.....	16
TABELA 2 -	CAUSAS DE FALÊNCIA DO ENXERTO NECESSITANDO RETRANSPLANTE.....	18
TABELA 3 -	CAUSAS DE ÓBITO PRECOCE (<6 MESES) APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	19
TABELA 4 -	CAUSAS DE ÓBITO TARDIO (> 6 MESES) APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	19
TABELA 5 -	FATORES SIGNIFICANTES PARA RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA EM ANÁLISE UNIVARIDA.....	21
TABELA 6 -	FATORES SIGNIFICANTES EM ANÁLISE MULTIVARIADA.....	21
TABELA 7 -	COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS ENTRE OS RECEPTORES DE DOADORES COM MAIS OU MENOS QUE 65 ANOS	23

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	ESQUEMA MOSTRANDO ETIOLOGIA COMBINADA DE FATORES IMUNOLOGICOS E INFECCIOSOS NA PATOGENIA DA CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA.....	5
FIGURA 2-	BIÓPSIA HEPÁTICA DE UM PACIENTE APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO POR CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA, PRESENÇA DE SINAIS DE DESTRUIÇÃO INFLAMATÓRIA DOS DUCTOS BILIARES E COLANGITE GRANULOMATOSA. COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA NO AUMENTO DE 100X.....	13
FIGURA 3 -	CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO APÓS O TRANSPLANTE HEPATICO	17
FIGURA 4 -	CURVA DE KAPLAN-MEIER MOSTRANDO A SOBREVIVÊNCIA DO PACIENTE APÓS O TRANSPLANTE HEPATICO.....	18
FIGURA 5 -	CURVA DE KAPLAN-MEIER COMPARANDO A SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA ENTRE PACIENTES EM USO DE TACROLIMUS E CICLOSPORINA.....	22
FIGURA 6 -	KAPLAN-MEIER MOSTRANDO A SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE RECORRÊNCIA EM RECEPTORES DE ÓRGÃOS DE DOADORES COM MAIS E COM MENOS DE 65 ANOS.....	23
FIGURA 7 -	IDADE DO DOADOR NOS CENTROS DE TRANSPLANTE NORTE AMERICANOS.....	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAM	-	Anticorpo antimitocondrial
CBP	-	Cirroze biliar primaria
CMV	-	Citomegalovirus
HLA	-	Antígeno de histocompatibilidade humano
MELD	-	Model of end stage liver disease
RC	-	Rejeição celular guda
TH	-	Transplante hepático
UDCA	-	Acido ursodeoxacólico
UNOS	-	United Network for Organ Sharing
VHC	-	Virus da hepatite C
RD	-	Rejeição ductopênica
MHC	-	Major histocompatibility complex
PDC E2	-	Componente E2 da piruvato desidrogenase

RESUMO

A recorrência de cirrose biliar primária após transplante hepático está bem estabelecida. Devido a relatos recentes de recorrência de cirrose biliar primária afetando a função do enxerto e a sobrevida do paciente, tornou-se de grande importância o conhecimento de fatores de risco para a recorrência de cirrose biliar primária. Com o objetivo de determinar possíveis fatores que aumentem o risco para a recorrência da doença, todos os pacientes submetidos a transplante hepático por cirrose biliar primária na clínica Mayo em Rochester-Minnesota, foram revisados. Análise estatística multivariada foi usada para avaliar fatores de risco para recorrência incluindo, idade do receptor e do doador, compatibilidade HLA, titulação de anticorpo antimitocondrial, escore prognóstico da Clínica Mayo para cirrose biliar primária, escore MELD, história de rejeição inicial ou tardia e imunossupressão. A taxa de recorrência na população estudada foi de 25% (42 pacientes) em um tempo médio pós-transplante de 4,1 anos. Progressão para doença hepática terminal ocorreu em 3 pacientes (7%), 2 dos quais evoluíram para óbito. O uso de tacrolimus ($p=0.01$), idade avançada do doador ($p=0,01$) ressaltando o subgrupo de doadores idosos acima de 65 anos ($p=0.0007$) e idade avançada do receptor ($p=0.01$) foram os fatores de maior significância para a recorrência de cirrose biliar primária. O tempo médio para recorrência também foi menor para receptores de doadores acima de 65 anos, 3,5 anos do que para os abaixo desta idade, 4,5 anos, da mesma forma receptores em uso de tacrolimus apresentaram recorrência da doença em período de tempo significativamente menor em comparação a pacientes em uso de ciclosporina ($p=0.02$). Concluímos que a idade avançada do doador e do receptor e o uso de tacrolimus aumentam a chance de recorrência e devem ser considerados no momento do transplante, na tentativa de reduzir as chances de recorrência da doença primária e posterior falência hepática.

Palavras-chave: Cirrose hepática biliar; Transplante de fígado

ABSTRACT

RISK FACTORS FOR PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS RECURRENCE AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Primary biliary cirrhosis recurrence is a well-recognized entity. More recently it has affected the graft function and patient survival. Factors affecting the rate and the timing for primary liver disease recurrence are a big concern nowadays. In order to determine factor involved in the recurrence rate, all patients undergoing liver transplantation for PBC at Mayo clinic, Rochester, MN, were reviewed. Statistical analyses was used to access predictors for recurrence, including recipient age, donor age, HLA matches, AMA titers, Mayo PBC score, MELD score, history of early or late rejection and immunosuppression. . In this population the recurrence rate is 25% in a mean time of 4.1 years after liver transplantation. Progressive disease developed in 3 patients (7%), 2 of whom died and one is listed for retransplantation. After a multivariate stepwise Cox regression analysis, tacrolimus ($p=0.01$), older recipients ($p=0.01$) and older donors especially older than 65 years ($p=0.0007$) were factors that had significant impact in the rate of recurrence. The mean time for recurrence was shorter in patients who received organs from older donors ($>65y.old$), 3.5years compared to the group who had younger donors ($<65y.old$), 4.5 years, but this was not statistically significant. In the same way patients on tacrolimus had recurrent disease diagnosed earlier, 3 years versus 5.3 years for patients on cyclosporine ($p=0.02$). In conclusion age of donors and recipients as well tacrolimus use, increase the risk for recurrence and they should be considered at the time for the transplant in an attempt of reducing the chances for recurrence.

Key words: Liver cirrhosis, biliary; Liver transplantation

"As pessoas que vencem neste mundo são as que procuram as circunstâncias de que precisam e, quando não as encontram, as criam."

Bernard Shaw

1 INTRODUÇÃO

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença de etiologia desconhecida, caracterizada pela destruição progressiva de ductos biliares intra-hepáticos, levando à retenção de ácidos biliares nos hepatócitos, com gradual deterioração da função hepática até o desenvolvimento de cirrose do tipo colestática.

Ocorre mais frequentemente em mulheres acima de 40 anos de idade. A apresentação clínica típica inicia-se com fadiga, prurido seguido de icterícia, fígado palpável, aumento do nível sérico de bilirrubinas e fosfatase alcalina (4 vezes o valor normal) e presença de anticorpo antimitocondrial (AAM). Nas fases mais avançadas da doença são observadas osteoporoses, hipertensão portal, xantomas de pele, deficiências de vitaminas lipossolúveis e infecção urinária de repetição. Com frequência associam-se à CBP outras doenças autoimunes extra-hepáticas, como tireoidites, síndrome sicca, síndrome CREST, síndrome de Raynaud, artrite reumatóide, doença celíaca e doença intestinal inflamatória.

O diagnóstico é feito através da combinação do quadro clínico e laboratorial com os achados histológicos. A lesão patognomônica da CBP chama-se lesão ductal florida, a qual surge já na fase inicial da doença e é caracterizada pela destruição de ductos biliares septais e interlobulares circundados por denso infiltrado inflamatório de linfócitos, histiócitos e células epitelióides, plasmócitos e alguns eosinófilos. Agregados linfóides podem ou não estar associados. Também podem ser vistos granulomas sem necrose central.

A CBP tem evolução lenta, causando comprometimento significativo da qualidade de vida e redução da sobrevida do paciente comparativamente a pessoas do mesmo sexo e faixa etária. (1,2) Em pacientes diagnosticados na fase assintomática da doença, a sobrevida estimada é de no mínimo 10 anos. (3,4) Pacientes apresentando icterícia

associada ou não a outros sintomas têm sobrevida ao redor de 7 anos após o início destes sintomas. (5)

Não existe tratamento clínico curativo para a doença, e até o momento o medicamento mais efetivo é o ácido ursodexacólico (UDCA), o qual deve ser empregado quando o paciente, mesmo assintomático, apresente alterações de provas de função hepática. O UDCA age aumentando a taxa de transporte dos ácidos biliares através da membrana do hepatócito para dentro dos canalículos hepáticos. (6) Leva à diminuição dos níveis de ácidos biliares intracelulares, tendo então um efeito protetor na membrana celular. Apesar de o UDCA aumentar significativamente a sobrevida, (7) a CBP é uma indicação comum para transplante hepático (TH). (8) A sobrevida em 1 e 5 anos após o TH é de 90% e 80% respectivamente, fazendo da CBP uma das melhores indicações para TH. (9)

No Brasil a CBP é considerada uma doença rara com poucas publicações na literatura nacional, na maioria, relatos de casos.(10)

A recorrência de CBP pós-transplante está bem descrita, com taxas variáveis de 10% a 17% em pacientes com seguimento maior que 5 anos. (11-14) Clinicamente, apresenta-se de forma inespecífica e não há alterações de exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de recorrência, sendo este reservado à análise histológica. As características no exame anátomo-patológico são as mesmas para o diagnóstico de CBP pré-transplante: infiltrado mononuclear inflamatório, formação de agregados linfóides, granulomas epitelióides e lesão de ductos biliares em pelo menos três espaços porta. (15) O impacto na sobrevida do paciente e do enxerto ainda não é significativo, mas à medida que o seguimento destes pacientes aumenta, a recorrência da doença poderá levar à falência hepática em um número cada vez maior de pacientes. Torna-se de grande importância o entendimento do processo de recorrência e os possíveis fatores de risco associados a esta, o que também pode ajudar no melhor entendimento da patogenia da doença. (16) Características do receptor, como idade, sexo, titulação de AAM, compatibilidade HLA, gravidade de doença, imunossupressão, número de episódios de

rejeição, além de características do doador, como idade, sexo e tempo de isquemia do enxerto, são variáveis incluídas em análises estatísticas multivariadas, com o objetivo de identificar características que aumentem a predisposição à recorrência da doença.

1.1 OBJETIVOS

O presente estudo visa demonstrar possíveis fatores de risco para a recorrência de cirrose biliar primária após TH.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO DA DOENÇA E POSSÍVEL ETIOLOGIA DA CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

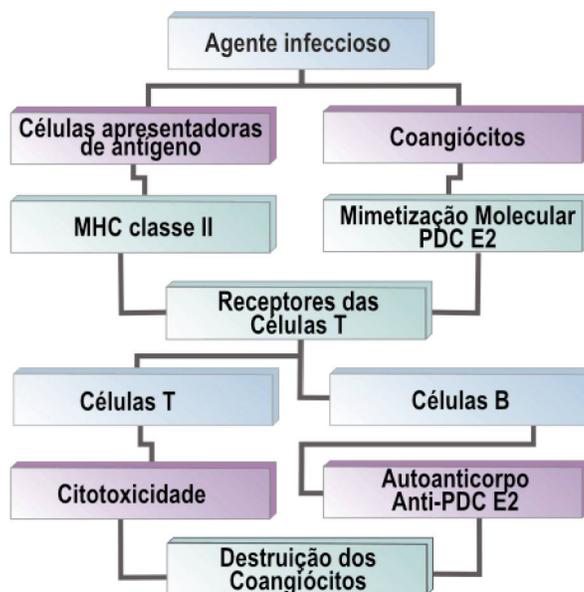
O quadro clínico característico da CBP foi descrito pela primeira vez em 1851. (17) Em 1950 esta síndrome recebe o nome Cirrose Biliar Primária, termo consagrado, mesmo sabendo-se que em fases iniciais a cirrose não está presente. (18)

Desde então muitos estudos têm sido publicados descrevendo a doença e sugerindo os mecanismos etiológicos da CBP. Em estudo de revisão são relatados os fatores que embasam a etiologia autoimune para a CBP: 1- maior prevalência em mulheres; 2 - em até 70% dos casos existe uma outra doença autoimune associada; 3 - presença de autoanticorpos (AAM) específicos para CBP; 4 - reatividade in vitro de linfócitos T à autoantígenos; 5- as características histológicas, incluindo granulomas e eosinófilos; 6 - ausência de causa extrínseca específica. Nesta mesma revisão estes autores citam dois argumentos contra a etiologia puramente autoimune da CBP, são eles: 1- não ocorrência de melhora considerável com o uso de corticoesteróides ou outros agentes imunossupressores; 2- o medicamento mais eficaz para o seu tratamento, o ácido ursodexacólico (UDCA), age seguindo uma via sem mediação imunológica. (19)

Recentemente alguns autores têm sugerido a ação de um agente infeccioso como desencadeador do processo autoimune que ocorre basicamente através da ativação de linfócitos B e T ao componente E2 da piruvato desidrogenase (PDC E2), enzima localizada na membrana interna da mitocôndria dos colangiócitos. Na CBP ocorre um aumento na expressão aberrante de E2 na superfície apical dos colangiócitos, os quais são os alvos para o processo de doença. Este agente poderia levar a uma expressão de peptídeos específicos em macrófagos e colangiócitos que teriam em comum uma molécula muito semelhante ao antígeno mitocondrial. (20-30) A combinação de um

agente infeccioso desencadeando o processo autoimune foi demonstrada de forma esquemática em recente publicação. (20) Figura 1

FIGURA 1 - ESQUEMA MOSTRANDO ETIOLOGIA COMBINADA DE FATORES IMUNOLÓGICOS E INFECCIOSOS NA PATOGENIA DA CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA. (20)



MHC (*Major histocompatibility complex*), PDC (Piruvato desidrogenase componente E2)

2.2 RECORRÊNCIA DA CBP APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Em 1982 são descritos os primeiros casos de recorrência de CBP após TH. Estes autores reportaram recorrência de características histológicas de CBP em três pacientes submetidos à TH com mais de três anos de seguimento. As alterações histológicas encontradas foram: ductopenia, agregados linfocitários e granulomas, este visto em apenas um paciente. (31) Em estudo subsequente do mesmo serviço publicado em 1989 outros três pacientes foram incluídos no grupo com evidência de recorrência de CBP, dois destes pacientes apresentaram evolução histológica da doença para grau III, ou seja,

formação de septos, proliferação ductular e deposição de cobre nos espaços periseptais. Um paciente foi a óbito por infarto agudo do miocárdio, outro apresentou colestase progressiva e evoluiu para óbito por sepse, os três outros pacientes continuaram o acompanhamento com biópsias anuais sem mostrar evolução da doença ou sem mostrar as características de recorrência sugerindo que as lesões hepáticas poderiam ser focais, nem sempre evidenciadas nas diferentes amostras de biópsia hepática. (32)

Outro estudo revisou biópsias de 188 pacientes submetidos a transplante hepático no mesmo serviço; destes, 83 pacientes foram transplantados por CBP; a imunossupressão consistia de ciclosporina associada à azatioprina. Destes 83 pacientes, 13 apresentaram evidência histológica sugestiva de recorrência de CBP, incluindo infiltrado inflamatório mononuclear periportal, agregados linfocitários periportais, granulomas portais epitelióides e dano ductular. Estas características não foram vistas em biópsias obtidas dos outros 105 pacientes transplantados por outra doença que não CBP. Utilizando os critérios de Ludwig, (33) 13 biópsias (de 12 pacientes) mostravam características de CBP estágios I e II, e um paciente tinha sinais de cirrose inicial. Observou-se que as lesões eram muitas vezes localizadas e não comprometiam todos os espaços portais, desta forma biópsias subseqüentes nem sempre mostravam as mesmas características. (15)

Em um estudo realizado na clínica Mayo, 60 pacientes submetidos à TH por CBP foram seguidos por, no mínimo, 1 ano após o TH, sendo o seguimento médio de 3,3 anos. Estes pacientes estavam em uso de imunossupressão com ciclosporina ou tacrolimus em combinação com azatioprina e prednisona. As biópsias hepáticas de protocolo após o TH eram realizadas em 1 semana, 3 semanas, 4 meses e anualmente. A Histologia normal estava presente em 41 pacientes, sendo que 5 pacientes apresentaram características histológicas compatíveis com recorrência de CBP. Esses pacientes não eram apenas assintomáticos, mas também não apresentavam nenhuma alteração laboratorial. (13)

No maior grupo estudado, 421 pacientes transplantados por CBP, a taxa de recorrência da doença foi de 7,9% em 5 anos e de 21,6% em 10 anos. Em todos os

pacientes o diagnóstico de recorrência foi feito através de análise histológica de biópsias hepáticas realizadas no período pós-transplante, demonstrando características de CBP. (34)

Em 2003, outro estudo da clínica Mayo, reportou a incidência de recorrência de CBP após TH em um grupo de 100 pacientes com o objetivo de definir os critérios histológicos para este diagnóstico. Estes critérios foram: presença de “lesão ductal florida” definida como destruição granulomatosa de ductos biliares ou presença de colangite linfocítica destrutiva com denso infiltrado portal na ausência de rejeição celular aguda. A taxa de recorrência foi de 17% em um tempo de seguimento médio de 4,7 anos. Com o objetivo de avaliar a progressão da doença em um período maior de tempo, os resultados deste estudo foram comparados com o estudo prévio desta mesma instituição, no qual os pacientes tiveram um seguimento médio de 3,3 anos. Houve um aumento de 6% na taxa de recorrência. Os autores concluíram que há uma tendência para o aumento da taxa de recorrência conforme aumenta a sobrevida e, conseqüentemente, o seguimento destes pacientes. (35)

Em 2001 foi publicado o resultado do seguimento de 400 pacientes transplantados por CBP. As taxas de recorrência histológica de CBP foram de 18% em 5 anos e de 30% em 10 anos. O tempo médio para o diagnóstico de recorrência de CBP foi de 36 meses após o TH, não havendo nenhuma correlação clínica ou bioquímica com a evidência histológica de recorrência de CBP. Apenas um foi retransplantado por doença recorrente e um estava em lista de espera para retransplante, do total de 400 pacientes. (12) A revisão da casuística de vários serviços quanto às diferentes taxas de recorrência, conclui que a recorrência de CBP muitas vezes se apresenta apenas em biópsias de protocolo em pacientes assintomáticos, fazendo a incidência da doença variar conforme o protocolo de cada serviço. (16)

2.3 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À RECORRÊNCIA DE CBP

Em 1988 o grupo do professor Starzl reportou o efeito da compatibilidade do antígeno leucocitário humano (HLA) na recorrência de doenças hepáticas autoimunes após o TH. Através do estudo de 74 casos de mulheres transplantadas por CBP, estes autores sugerem que receptores de órgãos HLA compatíveis teriam maior chance de desenvolver recorrência de CBP. (36)

Em 1993 foi publicado o primeiro estudo relacionando a imunossupressão com a recorrência. Foram dois casos de recorrência de CBP após TH. O primeiro caso foi uma paciente de 53 anos em uso somente de tacrolimus; 10 meses após o transplante apresentou quadro de prurido e alterações de provas de função hepática com colestase. A biópsia hepática mostrava características histológicas de CBP estágio I com destruição focal de ductos biliares e formação de granulomas reacionais. O segundo caso era um paciente de 42 anos em uso de tacrolimus e prednisona, que após 1 ano do TH apresentou características de CBP estágio I com granulomas epitelióides não-necrotizantes e infiltrado linfocitários ao redor dos ductos biliares. Os autores sugerem um efeito da imunossupressão na recorrência de CBP, nestes dois casos, muito mais cedo do que o usual. (37) Em 1996 foi realizado um estudo prospectivo randomizado multicêntrico, com o objetivo de comparar o efeito da medicação imunossupressora em pacientes transplantados por CBP. Biópsias hepáticas de protocolo eram realizadas 1 e 2 anos após o TH em 27 pacientes. Características histológicas de recorrência de CBP foram encontradas mais comumente e mais precocemente em pacientes recebendo tacrolimus em comparação a pacientes recebendo ciclosporina. Os autores concluem que a imunossupressão mais potente pode induzir a recorrência de CBP mais precocemente, o que contradiz a natureza puramente autoimune da CBP, sugerindo a ação de um agente infeccioso como desencadeante na patogênese da CBP. (38)

Em 2003 foi publicado um estudo retrospectivo de 46 pacientes com o objetivo de comparar a incidência de recorrência de CBP conforme a medicação imunossupressora (ciclosporina ou tacrolimus). Pacientes em uso de ciclosporina tiveram uma taxa de recorrência de 16% comparada à de 18% em pacientes em uso de tacrolimus, diferença não significativa ($p=1$). Também não houve diferença significativa quanto ao uso ou não de corticosteróide. A ocorrência de rejeição, assim como o número de episódios de rejeição, não influenciou na taxa de recorrência. (39)

Em análise estatística de fatores de risco para a recorrência de CBP, 421 casos de TH por CBP foram estudados. Os fatores de risco significativos para a recorrência foram a idade do receptor, tempo de isquemia fria do enxerto e droga imunossupressora utilizada. (34)

O efeito da idade de receptor e da droga imunossupressora é confirmado em estudo mais recente, o qual também acrescenta a idade do doador e o tempo de isquemia quente como fatores de risco significativos. (12)

A idade do doador tem sido de grande importância principalmente após estudo que mostrou efeito na recorrência e piora do prognóstico para pacientes transplantados por cirrose causada pelo vírus da hepatite C (VHC). Foram estudados 283 pacientes e analisados vários fatores associados com a recorrência; a idade avançada do doador foi o fator independentemente associado com pior prognóstico neste grupo de pacientes. Os mecanismos que explicariam tal fenômeno não são claros; os autores sugerem que órgãos provenientes de doadores mais velhos tenham menor capacidade regenerativa frente a agentes agressores, no caso o vírus da hepatite C. (40)

Outros autores confirmam o efeito negativo da idade avançada do doador no prognóstico do receptor independente da etiologia da cirrose. (41)

Alguns autores tentaram demonstrar a relação entre os títulos de AAM e a recorrência de CBP. O papel do AAM após o TH foi avaliado em estudo de vinte e nove pacientes, destes 28 tinham AAM positivo. Após o transplante, 16 permaneceram positivos, apesar de terem titulação mais baixa, não havendo evidência histológica de

recorrência de CBP nestes pacientes. (42) A presença de AAM é considerada patognomônica de CBP. Ocorrendo desaparecimento do mesmo por um período indeterminado após o TH muitas vezes com reaparecimento sorológico nem sempre associado com recorrência da doença. (42,43)

3 PACIENTES E MÉTODOS

As normas técnicas utilizadas neste trabalho seguiram as orientações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR-6023) de 2000 e as Normas para Apresentação de Trabalhos Científicos da Universidade Federal do Paraná. O estudo foi realizado no serviço de Transplante Hepático e de Anatomia Patológica da Clínica Mayo (Rochester, MN, EUA), no período de dezembro de 2002 até dezembro de 2003. Todo o protocolo de estudo foi submetido à análise e aprovação pelo comitê de ética e pesquisa da Clínica Mayo. A utilização dos dados para a confecção desta dissertação foi aprovada pelo Dr. Russell H. Wiesner, professor de Medicina e diretor do setor de pesquisa em hepatite viral da Clínica Mayo - Rochester/MN, EUA. (Anexo 1)

3.1 PACIENTES

Todos os pacientes submetidos à TH, na Clínica Mayo, no período de março de 1985 a dezembro de 2002, por cirrose biliar primária com mais de um mês de sobrevida, foram analisados. Os dados clínicos referentes a estes pacientes foram coletados do banco de dados e de prontuários médicos. O diagnóstico de CBP foi feito através de história clínica, exames laboratoriais, e confirmado por análise histológica em todos os casos. A dosagem de AAM foi feita como parte dos exames laboratoriais para o diagnóstico.

3.2 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Todos os pacientes eram listados para transplante hepático, respeitando-se os critérios do UNOS (United Network for Organ Sharing). Em todos os casos foi feito transplante ortotópico com enxerto total de doador cadáver.

3.3 IMUNOSSUPRESSÃO

Ciclosporina A administrada inicialmente de forma parenteral e posteriormente convertida para via oral era a base da imunossupressão juntamente com a prednisona. A partir de 1986 a Azatioprina na dose de 2mg/kg/dia foi adicionada ao esquema de imunossupressão. Em 1993 a ciclosporina foi progressivamente substituída por tacrolimus, sendo este a base da imunossupressão em combinação com micofenolato mofetil e prednisona até o final do estudo. Em todos os esquemas a prednisona seguiu protocolo de redução progressiva de dose e o micofenolato mofetil era interrompido no sexto mês pós-transplante em pacientes sem história de rejeição.

Os episódios de rejeição celular (RC) eram tratados com 3 doses de metilprednisolona na dose de 1 g em dias alternados. Nos casos em que não houve resolução da RC, o OKT3 (Ortho Pharmaceuticals, Riatin, NJ), na dose de 5 mg ao dia por 10 dias, foi utilizado.

Todos os pacientes submeteram-se à biópsia protocolar nos 7.º e 21.º dias de pós-operatório, no quarto mês, e 1 ano após o transplante. A partir de então a biópsia era realizada anualmente ou a cada 2 anos. A biópsia era feita pela via percutânea guiada ou não por ecografia, dependendo de cada caso.

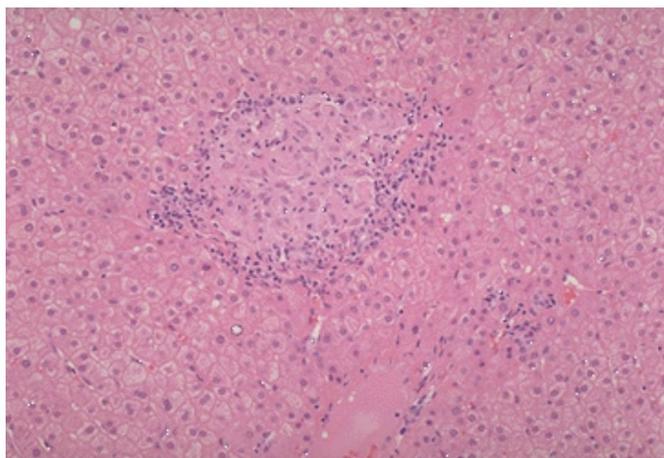
3.4 HISTOLOGIA

Todas as amostras histológicas foram revisadas e o diagnóstico de recorrência de CBP se baseou na presença de denso infiltrado inflamatório mononuclear portal, formação de agregados linfóides, granulomas epitelióides e dano do ducto biliar. O diagnóstico definitivo era feito quando no mínimo três espaços porta, apresentavam estas características. (15)

Antes do diagnóstico definitivo, outras causas de alterações histológicas do enxerto foram excluídas como a colestase devido à obstrução biliar extra-hepática, rejeição celular e ductopênica, infecção pelo citomegalovírus (CMV), hepatite pelo vírus C (VHC) e doença do enxerto versus hospedeiro.

Achados típicos de recorrência de CBP são mostrados na Figura 2.

FIGURA 2 - BIÓPSIA HEPÁTICA DE UM PACIENTE APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO POR CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA, PRESENÇA DE SINAIS DE DESTRUIÇÃO INFLAMATÓRIA DOS DUCTOS BILIARES E COLANGITE GRANULOMATOSA. COLORAÇÃO HEMATOXILINA-EOSINA NO AUMENTO DE 40X.



3.5 FATORES DE RISCO

Os seguintes fatores de risco para recorrência foram analisados: a idade e sexo do receptor, idade do doador, títulos de anticorpos antimitocondriais (AAM), tipagem HLA (A,B e DR), o escore de doença hepática terminal (MELD score), (44) escore de gravidade de CBP, (45) história de rejeição, imunossupressão primária (inibidores de calcineurina) e o uso de esteróides.

Para excluir possíveis fatores dependentes da data do transplante, esta também foi incluída na análise.

3.6 ANALISE ESTATÍSTICA

Usou-se o teste de *t Student* para analisar a significância de diferenças nas médias. O teste não-paramétrico de *Wilcoxon rank sum* foi usado para comparar valores de medianas. A regressão univariada de Cox determinou a significância de parâmetros individuais. Aqueles parâmetros com valores considerados significativos foram analisados através de regressão logística múltipla por etapas com o intuito de identificar os preditores independentes. Curvas de Kaplan-Meier (46) da distribuição do tempo de sobrevida (log-rank test) foram usadas para calcular a sobrevida do paciente e do enxerto e para sobrevida livre de recorrência. Em todos os testes considerou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Utilizaram-se os programas JMP e SAS (SAS Institute) para a realização da análise estatística.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E GRAVIDADE DA DOENÇA

De um total de 164 pacientes submetidos a transplante hepático por CBP, dois com sobrevida menor que 1 mês foram excluídos. Cento e quarenta e um pacientes (86%) eram do sexo feminino, com idade média de $52,5 \pm 8$ anos, variando de 34 a 70 anos de idade. A gravidade da doença foi graduada conforme o escore de MELD (*model of end-stage liver disease*) (44) e o escore da Clínica Mayo para CBP. (45) Baseando-se em exames laboratoriais no dia do internamento para o TH, a média do MELD foi de 16 (IC 95% de 15 a 21) e o escore da Mayo para CBP foi de 7.4 (IC 95% de 7.3 a 7.5).

O esquema de imunossupressão incluía ciclosporina em 62% dos pacientes e tacrolimus em 38% do total de pacientes.

Algumas diferenças demográficas significantes ocorreram conforme a ocasião do transplante. Após 1993 houve um aumento na idade média dos receptores de 49 para 55 anos ($p < 0.0001$), da mesma forma a idade do doador aumentou de 32 para 42 anos ($p = 0.0002$), e como esperado, a imunossupressão na maioria destes pacientes transplantados mais recentemente era baseada em tacrolimus (90%).

Títulos de AAM maiores que 1:40 estavam presentes em 96%; destes, 22% se tornaram negativos logo após o transplante, e após 1 ano apenas 5% ainda eram negativos. Nenhum dos pacientes AAM negativo teve positividade após o transplante.

Dados demográficos populacionais e de gravidade da doença estão mostrados na Tabela 1.

TABELA 1 - COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS ENTRE PACIENTES COM E SEM RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

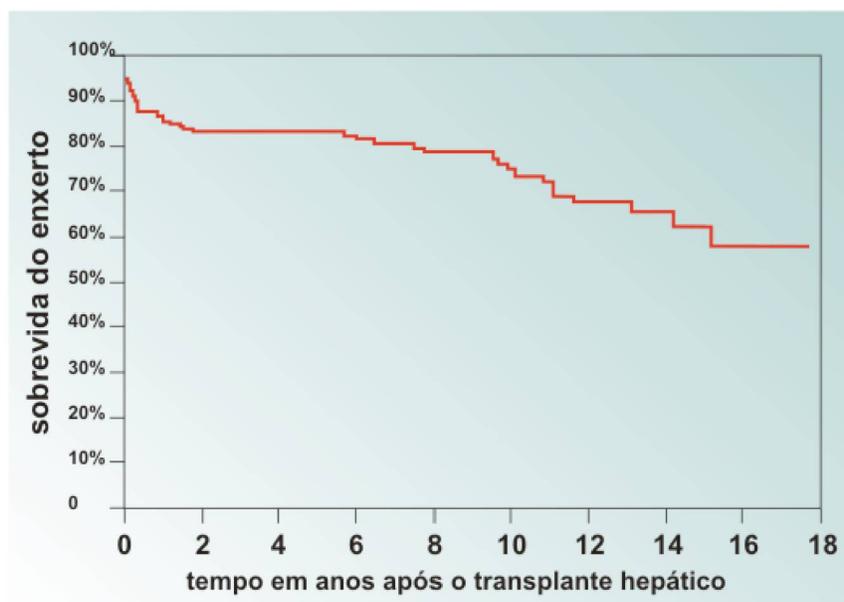
PARÂMETROS/ NÚMERO	TOTAL N= 162	GRUPO COM RECORRÊNCIA N= 42	GRUPO SEM RECORRÊNCIA N= 120	VALOR DE P
Escore da Mayo para CBP (IC 95%)	7.4 (7.3-7.5)	7.5 (7.1-8)	7.5 (7.2-7.7)	NS
Média de MELD (IC 95%)	16.2 (14.9-17.5)	18 (15-21)	15.5 (14.2-17)	NS
Pacientes em uso de Tacrolimus (%)	38%	48%	32%	NS
Pacientes em uso de ciclosporina	62%	51%	66%	NS
Mediana da idade do receptor em anos (variação)	52.5 (34-70)	55 (39-70)	51.6 (34-69)	0.03
Mediana da idade do doador em anos (variação)	36 (9-76)	42 (10-74)	34 (9-76)	<0.001
AAM+	96%	96%	96%	NS
Incompatibilidade HLA completa	44%	36%	47%	NS
Uso de prednisona no momento do diagnóstico de recorrência	35%	69%	34%	P<0.0002
Pacientes do sexo feminino (%)	87%	78%	90%	0.06

CBP (cirrose biliar primaria), MELD (*model of end stage liver disease*), IC 95% (intervalo de confiança de 95%), AAM (anticorpo antimitocondrial), HLA (*histocompatibility leucocyte antigen*).

4.2 SOBREVIDA DO ENXERTO

Sobrevida do enxerto em 1,5, 10 e 15 anos foi de 87%, 83%, 73% e 62% (Figura 3).

FIGURA 3 - CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SOBREVIDA DO ENXERTO APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO



Vinte pacientes necessitaram retransplante e um paciente submeteu-se a um terceiro transplante. A principal causa de retransplante foi trombose da artéria hepática em seis pacientes (3,6%), seguida de rejeição crônica ductopênica em cinco pacientes (3%) (Tabela 2).

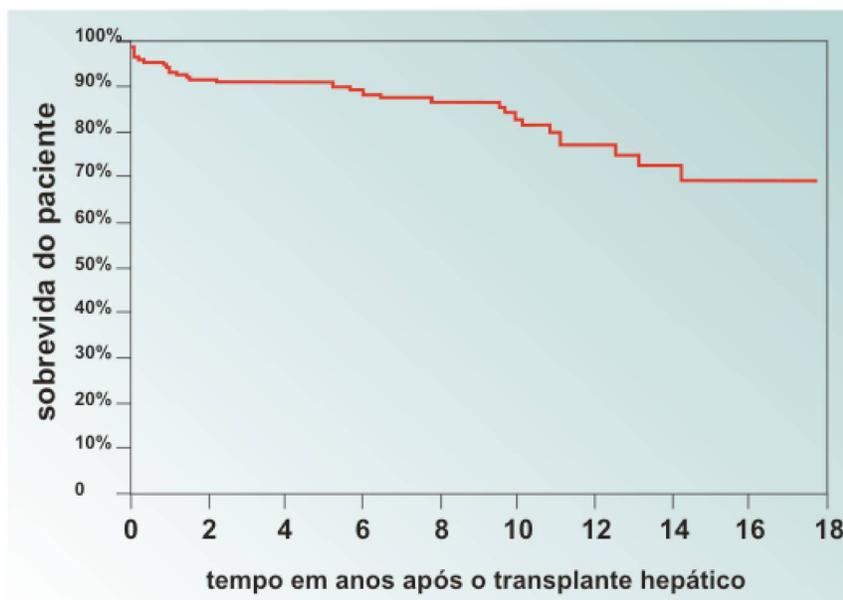
TABELA2 - CAUSAS DE FALÊNCIA DO ENXERTO NECESSITANDO RETRANSPLANTE

	N =20	% do total de pacientes
Trombose de artéria hepática	9	5,5
Rejeição crônica ductopênica	6	3,6
Estenose de via biliar	2	1,2
Obstrução de drenagem venosa	1	0,6
Trombose de veia porta	1	0,6
Disfunção primária do enxerto	1	0,6

4.2.2 Sobrevida do paciente

A sobrevida do paciente em 1, 5, 10 e 15 anos foi de 94%, 91%, 81% e 70% como mostra a Figura 4.

FIGURA 4 - CURVA DE KAPLAN-MEIER MOSTRANDO A SOBREVIDA DO PACIENTE APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO



Vinte e nove pacientes faleceram após o TH (17.5%). A principal causa de óbito precoce (<6 meses após o TH) foi sepse em 28%, e de óbito tardio (> 6 meses) foi doença maligna em 27%. As causas de óbito são mostradas na Tabela 3 e na Tabela 4.

TABELA 3 - CAUSAS DE ÓBITO PRECOCE (<6 MESES) APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Causa	N	% do total óbitos (29)*	% do total de pacientes (162)**
Sepse	2	7	1,2
Choque cardiogênico	1	3,4	0,6
Hemorragia intracerebral	1	3,4	0,6
Coagulação intravascular disseminada	1	3,4	0,6
Doença pulmonar restritiva	1	3,4	0,6
Doença do enxerto versus hospedeiro	1	3,4	0,6

*Número total de óbitos ** Número total de pacientes

TABELA 4 - CAUSAS DE ÓBITO TARDIO (> 6 MESES) APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Mortes tardias	N	% dos óbitos (29)*	% do total pacientes (162)**
Doença maligna	6	20,7	3,6
Rejeição crônica ductopênica	4	14	1,8
Doença pulmonar restritiva	2	7	1,2
Sepse	2	7	1,2
Recorrência de cirrose biliar primária	2	7	1,2
Insuficiência renal	2	7	1,2
Hemorragia intracerebral	1	3,4	0,6
Coagulação intravascular disseminada	1	3,4	0,6
Embolismo pulmonar	1	3,4	0,6
Insuficiência cardíaca congestiva	1	3,4	0,6

*Número total de óbitos ** Número total de pacientes

4.3 REJEIÇÃO CELULAR E REJEIÇÃO DUCTOPÊNICA

Oitenta e oito pacientes (53%) apresentaram pelo menos um episódio de rejeição celular, destes, 16 apresentaram rejeição resistente ao tratamento com corticoesteróides, necessitando de tratamento com OKT3. A ocorrência de RC não influenciou a sobrevida do paciente ou do enxerto.

Rejeição ductopênica (RD) foi diagnosticada em nove pacientes (5%). RD reduziu significativamente a sobrevida do enxerto; seis pacientes necessitaram de retransplante e três foram a óbito por falência hepática.

4.4 RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

Num seguimento médio de 8,3 anos, quarenta e dois (25%) dos pacientes apresentaram diagnóstico histológico de recorrência de CBP. Em 10 anos a prevalência esperada foi de 30% e em 15 anos 35%. O tempo médio desde o TH até o diagnóstico de recorrência de CBP foi de 4,1 anos, variando de três meses até 14 anos. Após o diagnóstico de doença recorrente, os 42 pacientes tiveram um seguimento médio de quatro anos.

No momento da primeira biópsia mostrando recorrência da doença, apenas dois pacientes tinham sintomas, predominantemente icterícia e prurido.

Quanto aos exames laboratoriais, houve marcante alteração da fosfatase alcalina em 50% dos pacientes que apresentavam alterações histológicas compatíveis com recorrência, com valor médio de 276 U/L variando de 57 até 1274 U/L, sendo o valor de referencia do laboratório da clinica Mayo até 110U/L.

Três (7%) pacientes desenvolveram doença hepática terminal devido à recorrência de CBP, dois deles evoluíram para óbito devido a complicações como falência renal e sepsis e um paciente foi listado para retransplante.

4.5 FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DE CBP

Após análise univariada, os principais fatores de risco associados com maior probabilidade para o desenvolvimento de recorrência de doença foram: imunossupressão baseada em tacrolimus, idade do receptor (receptor mais velho), idade do doador (doador mais velho) e receptores do sexo masculino (Tabela 5).

TABELA 5- FATORES SIGNIFICANTES PARA RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA EM ANÁLISE UNIVARIADA

VARIÁVEL	Valor de p	Hazard ratio
Data do transplante (depois de 1993)	<0.0001	4.5
Retirada do corticosteróide	0.01	2.4
Uso de tacrolimus	0.0007	3.0
Sexo (masculino)	0.02	2.3
Idade do receptor (receptor mais velho)	0.001	1.065
Idade do doador	0.01	1.023

Através de regressão logística múltipla por etapas; **o uso de tacrolimus, idade do doador maior que 65 anos e idade do receptor** permaneceram como os preditores independentes associados à recorrência (Tabela 6).

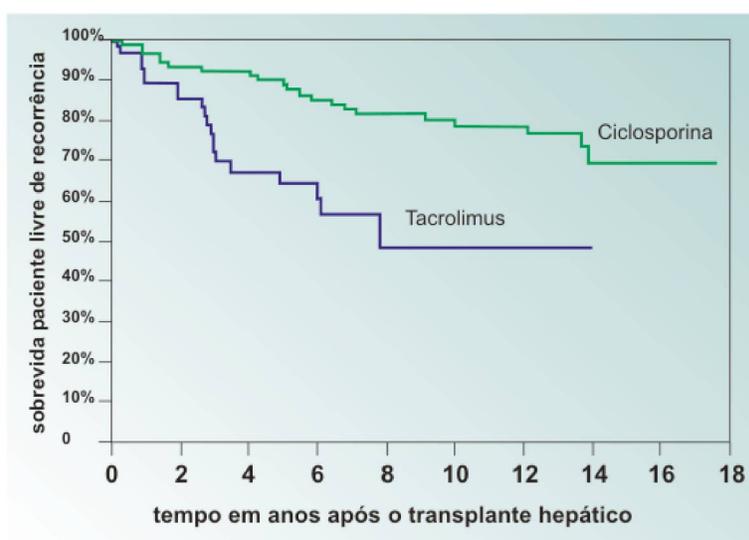
TABELA 6 - FATORES SIGNIFICANTES EM ANÁLISE MULTIVARIADA

VARIÁVEL	Valor de p	Hazard ratio
Tacrolimus	0.01	2.45
Idade do Receptor	0.01	1.05
Idade do doador >65 anos	0.0007	4.8

Pacientes em uso de tacrolimus apresentaram 35% de taxa de recorrência em 5 anos, significativamente maior que pacientes em uso de ciclosporina, 10% no mesmo período de tempo, $p < 0,0004$ (Figura 5). Além disso, pacientes em uso de tacrolimus

apresentavam recorrência em menor espaço de tempo após o transplante, em média após 3 anos e os pacientes em uso de ciclosporina apresentaram recorrência em média, 5,3 anos após o transplante ($p=0.02$).

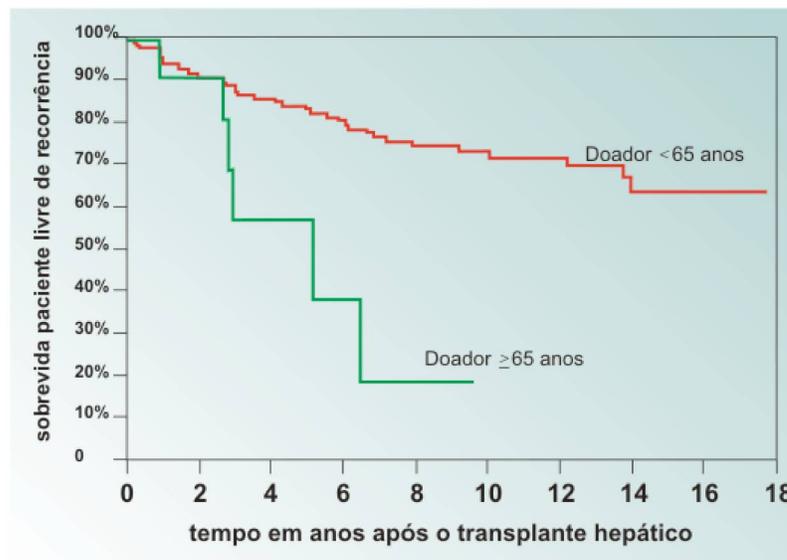
FIGURA 5 - CURVA DE KAPLAN-MEIER COMPARANDO A SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA DE CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA ENTRE PACIENTES EM USO DE TACROLIMUS E CICLOSPORINA



No momento do diagnóstico de recorrência, 54% dos pacientes em uso de ciclosporina não estavam em uso de esteróides, o mesmo para 45% dos pacientes em uso de tacrolimus (não significativo). Em análise multivariada usando regressão de cox e como base a data da retirada de corticosteróides, estes não tiveram efeito significativo na taxa de recorrência.

Receptores de órgãos provenientes de doadores com idade igual ou superior a 65 anos tiveram significativo ($p < 0.002$) aumento na taxa de recorrência, 60% em 5 anos comparados a apenas 20% no mesmo período para receptores de órgãos provenientes de doadores mais jovens que 65 anos, como mostrado na Figura 6.

FIGURA 6 - CURVA DE KAPLAN-MEIER MOSTRANDO A SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA EM RECEPTORES DE ÓRGÃOS DE DOADORES COM MAIS E COM MENOS DE 65 ANOS



O tempo médio para a recorrência no grupo de receptores de órgãos provenientes de doadores mais velhos que 65 anos (3,5 anos) foi similar aos receptores de doadores mais jovens (4,5anos). A comparação das características de base entre os dois grupos de pacientes é mostrada na Tabela 7.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS ENTRE OS RECEPTORES DE DOADORES COM MAIS E COM MENOS DE 65 ANOS

VARIÁVEIS	Doador \geq 65 anos (N=11 doadores)	Doador <65 anos (N=151)	Valor de p
Data do TH			
1985-93	1	86	0.001
1994-2002	10	66	
Média do escore da Mayo para cirrose biliar primária (IC 95%)	7.3 (6.4-8.2)	7.4 (7.3-7.7)	0.71
Meld escore médio (IC 95%)	16.7 (10-22)	16 (14-17)	0.84
Pacientes em uso de tacrolimus(%)	36%	37%	0.92
Mediana da idade do receptor (variação)	53 (34-63)	52 (34-70)	0.12
AAM+	80%	93%	0.19
Total incompatibilidade HLA	40%	44%	0.31
Sexo feminino (%)	72%	88%	0.18

Pelo menos um episódio de RC ocorreu em 57% dos pacientes no grupo que apresentou doença recorrente, e em 54% dos pacientes sem recorrência. Em 10% dos pacientes com RC foi necessário o uso de OKT3 e isto não afetou a taxa de recorrência.

Tipagem HLA (grupos A, B e DR) foi realizada em todos os receptores e doadores; não houve influência da compatibilidade/incompatibilidade HLA na recorrência.

Titulação de AAM não se realizou de maneira regular em todos os pacientes: cento e trinta e cinco tiveram títulos de AAM checados pelo menos uma vez no pré e pós TH; noventa e seis por cento tiveram títulos positivos. A titulação não se correlacionou com a taxa de recorrência. Houve apenas um caso de AAM negativo entre os pacientes que apresentaram recorrência.

5 DISCUSSÃO

Este estudo confirmou a existência de recorrência de CBP, sendo a sua prevalência de 25%, em média 4.1 anos após o TH. Em 10 anos a taxa estimada de recorrência foi de 30% e em 15 anos após o TH, 35%. As taxas reportadas de recorrência ainda são variáveis em torno de 10 a 17%, dependendo do protocolo para biópsias em cada centro. (11-14) A maior incidência de recorrência no grupo estudado ocorre, provavelmente, pelo longo seguimento destes pacientes e pelo uso de biópsias rotineiras, as quais definem o diagnóstico de recorrência mesmo em pacientes clinicamente assintomáticos.(16) Metade dos nossos pacientes não apresentavam alterações bioquímicas no momento do diagnóstico e apenas três pacientes apresentavam sintomas, sendo que destes, um paciente está listado para retransplante.

A recorrência de CBP ainda tem pouco impacto na sobrevida do paciente e do enxerto. Até o momento o número de casos de retransplante por recorrência de CBP é muito pequeno. (16) Devido ao crescente número de TH realizados e a progressiva melhora nas taxas de sobrevida pós-transplante, poderá ocorrer um aumento na incidência de recorrência e, conseqüentemente, um maior impacto na sobrevida do enxerto. Com isso cresce o interesse em torno de possíveis fatores de risco para a recorrência da CBP. O reconhecimento destes fatores de risco, além de diminuir a chance de recorrência, pode ajudar no entendimento da etiologia e história natural desta doença, ampliando as possibilidades terapêuticas antes do desenvolvimento de doença hepática terminal.

Estudos incluindo um número maior do que 100 pacientes e com seguimento médio de no mínimo 3 anos após TH, encontraram a idade avançada do receptor e do doador, tempo de isquemia, e imunossupressão como potenciais fatores de risco. (12,34)

Neste estudo o uso de tacrolimus (comparado com a ciclosporina), a idade do receptor (receptores mais velhos) e a idade do doador (doadores com mais de 65 anos), permaneceram independentemente associados com a recorrência da doença.

Nos primeiros relatos de recorrência de CBP em pacientes em uso de tacrolimus, achava-se que o mesmo teria um efeito imunossupressor menos efetivo na CBP, até então uma doença de caráter puramente autoimune e que tinha a ciclosporina como uma das opções terapêuticas. (37) Porém, após estudo randomizado multicêntrico comparando tacrolimus com a ciclosporina, ficou comprovado o superior efeito imunossupressor do tacrolimus. (47) Outros estudos se seguiram e demonstraram o tacrolimus como um possível indutor da recorrência. (38, 39,12) Além disso o uso de corticosteróide não preveniu a recorrência de CBP, como esperado para uma doença autoimune; 69% dos pacientes com recorrência estavam em uso de corticosteróide no momento do diagnóstico.

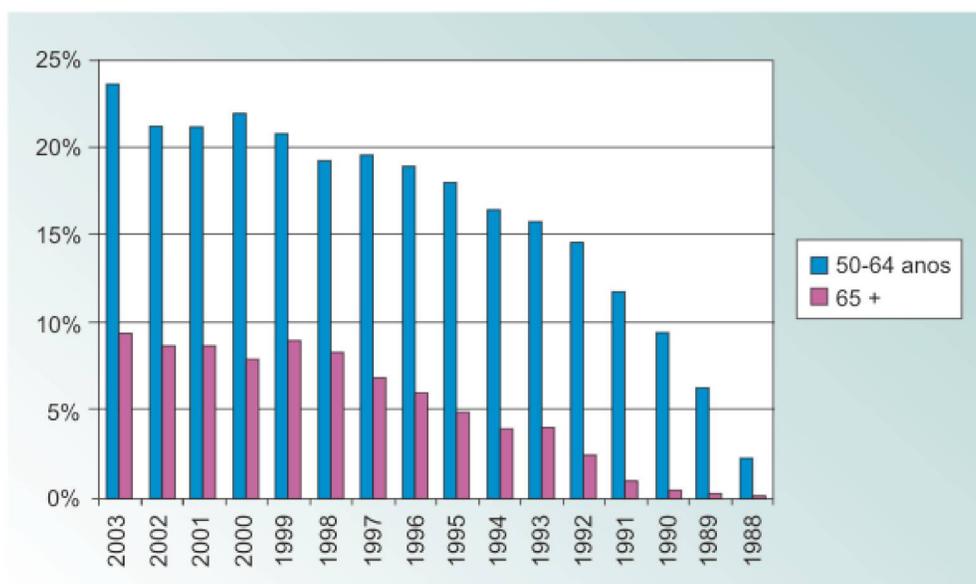
Estes achados levaram a uma outra hipótese para a etiologia da CBP: um outro agente, possivelmente infeccioso, seria estimulado por alto grau de imunossupressão e desencadearia o processo autoimune da CBP. (23,25)

Reforçando esta hipótese, está o fato de órgãos provenientes de doadores mais velhos e receptores com idade mais avançada também terem maior predisposição para recorrência da CBP. Isto pode ser explicado pela baixa capacidade de regeneração frente a um agente agressor, no caso infeccioso. Além disto, estes pacientes teriam menor chance de recorrência se a doença tivesse uma etiologia puramente autoimune, já que nestes casos o sistema imune está naturalmente mais debilitado.

O impacto negativo do uso de órgãos provenientes de doadores com idade acima de 65 anos na sobrevida do enxerto e do paciente não é novo, tendo sido descrito em pacientes transplantados principalmente por cirrose causada pelo vírus da hepatite C. (41, 48,49) Neste caso estando associado a um aumento na taxa e gravidade da recorrência da doença. (41,49) Receptores de órgãos provenientes de doadores com idade igual ou superior a 65 anos tiveram significativo ($p < 0.002$) aumento na taxa de recorrência de CBP. O tempo médio para a recorrência no grupo de receptores de órgãos provenientes de doadores mais velhos que 65 anos foi de 2.5 anos comparado com 3.5 anos para os receptores de doadores mais jovens (não significativo).

A recorrência de CBP tem sido mais freqüente em pacientes transplantados mais recentemente ($p < 0.001$), e isso seria conseqüência dos fatores já mencionados: primeiro, o uso de tacrolimus como base da imunossupressão na maioria dos pacientes transplantados nos últimos anos; segundo, a média de idade dos pacientes submetidos à TH, tem aumentado recentemente; e terceiro, o uso de órgãos provenientes de doadores mais idosos aumentou na última década em todos os serviços de transplantes norte-americanos. Figura 7 (50)

FIGURA 7 - IDADE DO DOADOR NOS CENTROS DE TRANSPLANTE NORTE AMERICANOS



Incompatibilidade HLA já foi citada como possível fator benéfico aumentando a sobrevida do enxerto em quadro de doença autoimune. (51) Neste estudo não houve influência da compatibilidade/incompatibilidade HLA na taxa de recorrência, provavelmente por não ser uma doença puramente autoimune.

A presença de AAM é patognomônico de CBP, porém não se encontrou neste estudo nenhuma correlação tanto com a taxa como com o tempo para o desenvolvimento de doença recorrente. A presença de AAM após o transplante por CBP tem sido reportada, (52) porém até o momento não há nenhum estudo que correlacione níveis de AAM e presença de recorrência de CBP.

O uso de tacrolimus, potencial fator de risco para recorrência, deve ser considerado quanto aos riscos e os benefícios, uma vez que esta droga possibilita excelente nível de imunossupressão com relativa segurança. Sua substituição requer melhor entendimento do seu real papel no processo da recorrência. A influência da idade do receptor não pode ser modificada, e cada vez mais, pacientes atingirão a fase terminal da doença em idade mais avançada, devido principalmente à instituição do ácido ursodexacólico (UDCA) como tratamento de CBP, atrasando o desenvolvimento de cirrose.(53) O último fator para a recorrência, a idade do doador, pode ser manejado; doadores com mais de 65 anos devem ser evitados para receptores com CBP.

6 CONCLUSÃO

Através de regressão logística múltipla por etapas os preditores independentes para a recorrência de cirrose biliar primaria após o transplante hepático foram: **uso de tacrolimus, idade do doador maior que 65 anos e idade do receptor.**

REFERÊNCIAS

1. BALASUBRAMANIAM, K. et al. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. [comment]. **Gastroenterology**, Baltimore, v.98, p.1567-71, 1990.
2. SPRINGER, J. et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis [comment]. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v.94 , p.47-53, 1999.
3. MAHL, T.C.; SHOCKCOR, W.; BOYER, J.L. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.20, p.707-13, 1994.
4. SHERLOCK, S.S. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.289, p.674, 1973.
5. SHERLOCK, S. Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). **Gastroenterology**, Baltimore, v. 37, p.574-86, 1959.
6. JAZRAWI, R.P. et al. Kinetics of hepatic bile acid handling in cholestatic liver disease: effect of ursodeoxycholic acid. **Gastroenterology**, Baltimore, v.106, p.134-42, 1994.
7. POUPON, R.E.; POUPON, R.; BALKAU, B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group.[comment]. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.330, p.1342-7, 1994.
8. MARKUS, B.H. et al. Efficiency of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.320, p.1709-13, 1989.
9. ROBERTS, S.M. et al. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. **Liver Transplantation**, Philadelphia, v.10, p.886-97, 2004.

10. ASSIS, A.C.B. Cirrose biliar primária: revisão da literatura e relato de caso. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.82, p.91-92, 2002.
11. SLAPAK, G.I. et al. Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. **Hepatology**, Baltimore, v. 25, p.195-202, 1997.
12. LIERMANN GARCIA, R.F. et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. **Hepatology**, Baltimore, v.33, p.22-7, 2001.
13. BALAN, V. et al. Histological evidence for recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation[comment]. **Hepatology**, Baltimore, v.18, p.1392-8, 1993.
14. SEBAGH, M. et al. Histological features predictive of recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. **Transplantation**, Baltimore, v.65, p. 1328-33, 1998.
15. HUBSCHER, S.G. et al. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.18, p.173-84, 1993.
16. NEUBERGER, J. Recurrent primary biliary cirrhosis. **Liver Transplantation**, Baltimore, v.9, p.539-46, 2003.
17. ADDISON, T.; GULL, W. On a certain affection of the skin-vitiligoidea- alfa plana, beta tuberosa. **Guy's Hospital Reports**, London, v.7, p.265, 1851.
18. AHRENS, E.H.; PAYNE JR., M.A.; KUNKEL, H.G. Primary biliary cirrhosis. **Medicine**, Baltimore, v.29, p. 299, 1950.
19. MACKAY, I.R. et al. The peculiar autoimmunity of primary biliary cirrhosis. **Immunological Reviews**, Copenhagen, v.174, p.226-37, 2000.
20. POUPON, R.; POUPON R.E. Retrovirus infection as a trigger for primary biliary cirrhosis? **Lancet**, London, v.363, p.260-1, 2004.
21. FLOREANI, A. et al. No specific association between primary biliary cirrhosis and bacteriuria? **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.8, p.201-7, 1989.

22. HARADA, K. et al. Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis: is propionibacterium acnes involved in granuloma formation? **Hepatology**, Baltimore, v.33, p.530-6, 2001.
23. HAYDON, G.H.; NEUBERGER, J. PBC: an infectious disease? **Gut**, London, v. 47, p.586-8, 2000.
24. HOPF, U. et al. Relation between *Escherichia coli* R(rough)-forms in gut, lipid A in liver, and primary biliary cirrhosis. **Lancet**, London, v.2, n.8677, p.1419-22, 1989.
25. MASON, A.L. et al. Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders.[comment][erratum appears in Lancet 1998 Jul 11;352(9122):152]. **Lancet**, London, v.351, n.9116, p.1620-4, 1998.
26. MORSHED, S.A. et al. Increased expression of Epstein-Barr virus in primary biliary cirrhosis patients. **Gastroenterologia Japonica**, Tokyo, v.27, p. 751-8, 1992.
27. O'DONOHUE, J. et al. Mycobacterial DNA not detected in liver sections from patients with primary biliary cirrhosis. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.28, p.433-8, 1998.
28. TANAKA, A. et al. Are infectious agents involved in primary biliary cirrhosis? A PCR approach.[comment]. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.31, p.664-71, 1999.
29. VILAGUT, L. et al. Cross-reactivity of anti-mycobacterium gordonae antibodies with the major mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis.[comment]. **Journal of Hepatology**, Amsterdam , v. 21, p.673-7, 1994.
30. ABDULKARIM AS. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*? **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.40, p.380-4, 2004.
31. NEUBERGER, J.M.P. et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. **New England Journal of Medicine**, Boston, v.306, p.1-4, 1982.
32. POLSON, R.J. et al. Evidence for disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. Clinical and histologic follow-up studies. **Gastroenterology**, Baltimore, v.97, p.715-25, 1989.

33. LUDWIG, J.; DICKSON, E.R; MC DONALD, G.S.A. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). **Virchows Archiv - A, Pathological Anatomy & Histopathology**, Berlin, v. 379, p.103-12, 1978.
34. ABU-ELAMGD, K.D. et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: Recurrence and outcome in 421 patients (abstract). **Hepatology**, Baltimore, v.26, p.176A, 1997.
35. SYLVESTRE, P.B.B. et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. **Liver Transplantation**, Baltimore, v.9, p.1086-93, 2003.
36. MARKUS, B.H.D. et al. Histocompatibility and liver transplant outcome. **Transplantation**, Baltimore, v.46, p.372-7, 1988.
37. WONG, P.Y. et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation following FK506-based immunosuppression. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, 17, p.284-7, 1993.
38. DMITREWSKI, J. et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis in the liver allograft: the effect of immunosuppression. **Journal of Hepatology**, Amsterdam v.24, p.253-7, 1996.
39. LEVITSKY, J.H.; J. COHEN, S.M.; TE, H.S. The effect of immunosuppressive regimens on the recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. **Liver Transplantation**, Baltimore, v.9, p.733-6, 2003.
40. BERENQUER, M. et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients.[erratum appears in *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):489]. **Hepatology**, Baltimore, v.36, p.202-10, 2002.
41. BUSQUETS, J.X. et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. **Transplantation**, Baltimore, v.71, p.1765-71,2001.
42. KLEIN, R. et al. Antimitochondrial antibody profiles in patients with primary biliary cirrhosis before orthotopic liver transplantation and titres of antimitochondrial antibody-subtypes after transplantation. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.20, p.181-9, 1994.

43. DUBEL, L. et al. Kinetics of anti-M2 antibodies after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.23, p.674-80, 1995.
44. KAMATH, P.S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.[comment]. **Hepatology**, Baltimore, v.33, p.464-70, 2001.
45. DICKSON, E.R. et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making.[comment]. **Hepatology**, Baltimore, v.10, p.1-7, 1989.
46. KAPLAN, E.L MP. Nonparametric estimation from incomplete observations. **Journal of the American Statistical Association**, New York, v.53, p.457-81, 1958.
47. ANONYMOUS. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group.[comment]. **Lancet**, London v.344, p.423-8, 1994.
48. WALI, M. et al. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. **Gut**, London, v.51, p.248-52, 2002.
49. HOOFNAGLE, J.H. et al. Donor age and outcome of liver transplantation. **Hepatology**, Baltimore, v.24, p.89-96, 1996.
50. AGE of donor for liver transplant as OPTN database of December 2003. 2003.
51. DORAN, T.J. et al. A large, single center investigation of the immunogenetic factors affecting liver transplantation.[comment]. **Transplantation**, Baltimore,v. 69, p.1491-8, 2000.
52. DUBEL, L et al. Persistence of gp210 and multiple nuclear dots antibodies does not correlate with recurrence of primary biliary cirrhosis 6 years after liver transplantation. **Journal of Hepatology**, Amsterdam, v.28, p.169-70, 1998.
53. ANGULO, P. et al. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. **Hepatology**, Baltimore, v.29, p.644-7, 1999.

