



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mestrado Integrado em Medicina – Trabalho Final

ANA RITA PIRES REIS GONÇALVES

***Transplante Hepático Pediátrico em Portugal – Transição
para a Medicina de Adultos***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho Realizado sob a orientação de:

Doutora Sandra Marina Lopes Ferreira

Professora Doutora Luísa Maria de Abreu Freire Diogo Matos

abril/2022

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Transplante Hepático Pediátrico em Portugal – Transição para a Medicina de Adultos

Ana Rita Pires Reis Gonçalves¹

Luísa Maria de Abreu Freire Diogo Matos^{1,2}

Sandra Marina Lopes Ferreira³

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
3. Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra.

Endereço eletrónico: anaritapiresrg@gmail.com

Índice	
Lista de Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	7
Introdução	8
Materiais e Métodos	11
Desenho do Estudo e Participantes	11
Recolha de Dados	11
Dados Analisados	12
Análise dos dados	12
Resultados	14
Caracterização da Amostra.....	14
Pré-transição vs. Pós-transição	16
Qualidade da Transição.....	20
Discussão	22
Conclusões	26
Agradecimentos	27
Referências Bibliográficas	28
Anexos	30
Anexo I – Inquérito Aplicado	31
Anexo II – Consentimento Informado.....	32

Lista de Abreviaturas

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

AVBEH – Atrésia das vias biliares extra-hepáticas

BH – Biópsia hepática

Brb – Bilirrubina total

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DA1AT – Défice de α 1 antitripsina

FA – Fosfatase Alcalina

FHA – Falência Hepática Aguda

GGT – Gama Glutamil Transferase

HP – Hospital Pediátrico

IC – Intervalo de confiança

ISS – Imunossupressão

MA – Medicina de Adultos

MMF – Ácido Micofenólico / Micofenolato de Mofetil

OR – *odds ratio*

P1 – Período Pré-Transição

P2 – Período Pós-Transição

PDN – Prednisolona

ReTRH – Retransplante hepático

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TRH – Transplante hepático

UTHA – Unidade de Transplantação Hepática de Adultos

UHTHP – Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica

Resumo

Introdução: A transição para a medicina de adultos (MA) de jovens que realizaram transplante hepático (TRH) em idade pediátrica é um período crítico. Contudo, o impacto deste processo, os fatores contributivos para o seu sucesso e a percepção dos doentes relativamente ao mesmo permanecem por esclarecer. Pretende-se avaliar a evolução clínica dos casos de TRH pediátrico que transitaram para a MA e aferir a qualidade da transição.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo dos casos de TRH pediátrico num centro de referência, desde janeiro/1994 que transitaram para a MA até dezembro/2020. Foram excluídos os doentes cujo seguimento na MA ocorreu fora deste centro. Foram definidos dois períodos de estudo: P1. Pré-transição e P2. Pós-transição. Foi realizado um inquérito para avaliar a adesão à terapêutica e a percepção dos doentes relativamente à qualidade da transição.

Resultados: Identificaram-se 49 casos, 51% do género masculino e idade média à data da transição foi $18,3 \pm 0,7A$. O tempo médio de *follow-up* na MA foi $6,5 \pm 4,4A$. Até à primeira consulta na MA passaram, em média, $4,8 \pm 3,3$ meses. A média de consultas/ano foi $5,3 \pm 2,2$ no P1 vs. $3,5 \pm 1,7$ no P2 ($p < 0,001$). Verificou-se imunossupressão em monoterapia em 41% dos doentes no P1 vs. 67% no P2 ($p = 0,012$). Valores elevados de FA pré-transição correlacionaram-se negativamente com a sobrevida do enxerto ($p_{\text{Log-Rank}} = 0,001$). Aqueles com uma FA alterada em P1 tiveram uma *odd* 9.7x maior de retransplante ($p = 0,007$). 10 % dos doentes foram retransplantados no P1 vs. 4% no P2 ($p = 0,436$), com sobrevida do enxerto aos 25 anos de 81%. Verificou-se a presença de comorbilidades em 90% dos doentes. Ocorreram 4 óbitos (8%) no P2, com sobrevida dos doentes em estudo aos 25 anos pós-TRH de 89%. Dos 39 doentes (80%) que responderam ao inquérito, 38% consideraram a transição inadequada, sendo o principal motivo a menor proximidade/acessibilidade aos profissionais da MA.

Discussão: Cerca de 1/3 dos doentes considerou a transição inadequada assumindo mais falhas na adesão à ISS. A maioria estava sob tacrolimus, frequentemente em monoterapia após a transição. Doentes com FA elevada antes da transição têm um risco maior de retransplante. Estes achados reforçam a importância da FA e da GGT como marcadores de lesão biliar. Não se verificou maior taxa de complicações, retransplante ou óbitos após transição. Verificou-se patologia psiquiátrica em 20% dos doentes e 6% reportaram comportamentos de risco, o dobro da restante população.

Conclusão: Apesar dos resultados positivos, a aplicação de um protocolo de transição estruturado e atempado é fundamental no seguimento destes doentes.

Palavras-Passe: Transplante Hepático; Pediatria; Transição da Assistência Pediátrica para Assistência do Adulto; Qualidade dos Cuidados de Saúde.

Abstract

Introduction: The transition to adult care (AC) of paediatric liver transplant recipients (PLT) is a critical period. However, there isn't much knowledge on its real impact, contributing factors and perceptions of these young adults. The aim of this study was to evaluate the transition quality, morbidity and mortality associated in PLT recipients.

Methods: We conducted a retrospective cohort study in a reference centre of PLT since January 1994 who were transitioned to AC until December 2020. Patients with follow up outside the centre were excluded. Two periods of study were defined: P1. Pre-transition and P2. Post-transition. A survey was carried out to assess the transition of care quality and the notion of therapy adherence.

Results: 49 cases were identified, 51% male and mean age at the time of transition of $18,3\pm 0,7Y$. The average follow-up time in AC was $6,5\pm 4,4Y$. Until the first appointment in AC a mean of $4,8\pm 3,3$ months had passed. The average number of consultations/year was $5,3\pm 2,2$ in P1 vs. $3,5\pm 1,7$ in P2 ($p<0,001$). Monotherapy immunosuppression was observed in 41% of cases in P1 vs. 67% in P2 ($p=0,012$). High pre-transition AF values were negatively correlated with graft survival ($p\text{Log-Rank}=0,001$). Those with an altered AF in P1 had an odds 9.7x higher of retransplantation ($p=0,007$). 10% of the patients were retransplanted in P1 vs. 4% in P2 ($p=0,436$), with a 25-year graft survival rate of 81%. The presence of comorbidities was verified in 90% of the patients. There were 4 deaths (8%) in P2, with a 25-year post-PLT survival rate, of this study group, of 89%. Of 39 patients (80%) who answered to the survey, 38% considered the transition to be inadequate, the main reason being the lower proximity/accessibility to AM professionals.

Discussion: Discussion: About 1/3 of the patients considered the transition inappropriate, assuming more failures in adherence to the ISS. Most were on tacrolimus, often on monotherapy after transition. Patients with elevated AF before transition have a higher risk of retransplantation. These findings reinforce the importance of AF and GGT as markers of biliary injury. There was no higher rate of complications, retransplantation or deaths after transition. Psychiatric pathology was observed in 20% of the patients and 6% reported risky behavior, twice as much than the rest of the population.

Conclusion: Despite the positive results, the application of a structured and timely transition protocol is essential in the follow-up of these patients.

Keywords: Hepatic Transplantation, Pediatrics, Pediatric Transition To Adult Care, Quality of Care

Introdução

O primeiro transplante hepático (TRH) pediátrico bem-sucedido foi realizado nos Estados Unidos em 1967 pelo Dr. Thomas E. Starzl num doente com atresia das vias biliares extra-hepáticas (AVBEH).¹

Em Portugal, o primeiro TRH pediátrico foi efetuado em 1994 pelo Professor Doutor Linhares Furtado, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Desde então, realizaram-se, até dezembro de 2021, 290 TRH em 245 crianças/adolescentes na Unidade de Transplantação Hepática de Coimbra, o único Centro de Transplantação Hepática Pediátrica do país.²

O TRH é atualmente o tratamento estabelecido para a doença hepática terminal, aguda ou crónica, estando indicado em alguns tumores hepáticos e num número crescente de doenças metabólicas.¹ A principal indicação para TRH em idade pediátrica é a AVBEH.³

Nos últimos 50 anos, os avanços nas técnicas cirúrgica e anestésica, nos cuidados pré e pós-operatório, e os progressos na terapêutica imunossupressora (ISS), contribuíram para uma melhoria significativa da expectativa de vida das crianças com doença hepática.⁴ Estudos recentes reportaram taxas de sobrevivência dos doentes de cerca de 85% no 1º ano, 80% aos 5 anos, 69-83% aos 10 anos e 66-80% aos 15 anos.^{4,5} Na Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica (UHTHP) a sobrevivência dos doentes é de 89% ao 1º ano, 86% aos 5 anos e 85% aos 10 anos.⁶

O aumento da sobrevivência, do enxerto e do doente, traduz-se num alargamento do período de *follow-up* após TRH, exigindo a monitorização permanente de vários aspetos como complicações relacionadas com a ISS a longo prazo (lesão renal, malignidade), inflamação ou fibrose progressiva do enxerto, mesmo na ausência de alterações enzimáticas, não adesão à terapêutica ISS e outras comorbilidades.^{7,8}

Na UHTHP, para além das biópsias hepáticas (BH) efetuadas no contexto de disfunção do enxerto, são também realizadas BH protocoladas após TRH aos 6 e 12 meses, aos 5 anos e, após os 5 anos, de 5 em 5 anos.

Com o aumento do número de crianças transplantadas a atingir a idade adulta, maximizar o potencial e a qualidade de vida destes doentes passou a ser uma prioridade.⁴

A adolescência é um período único, distinto da infância e da idade adulta, com características particulares de neurodesenvolvimento que se podem estender para além dos 20 anos.⁷ Os jovens com necessidade de acompanhamento médico crónico enfrentam um desafio

acrescido relacionado com a organização dos serviços de saúde baseada na idade cronológica independentemente do status de desenvolvimento neurocognitivo e/ou social.⁷

O período de transição dos cuidados pediátricos para a medicina de adultos (MA) constitui, por isso, uma fase particularmente crítica e desafiante no seguimento destes doentes.

A definição original de “Transição” foi publicada pela Sociedade de Medicina da Adolescência em 1993: “a purposeful, planned movement of adolescents and young adults with chronic physical and medical conditions from child-centered to adult-oriented health-care systems”.⁹

Nas últimas décadas, prestou-se uma atenção crescente a este processo ativo que atende às necessidades médicas, psicossociais e educacionais dos adolescentes, de modo a facilitar a sua transferência dos cuidados de saúde centrados na criança para a MA.^{7,10}

A transferência de cuidados, da Pediatria para a MA, resulta em mudanças significativas. Os pais/cuidadores deixam de ser os responsáveis pelos cuidados, pelo cumprimento da medicação, pelas decisões e consentimentos de saúde, passando essas responsabilidades a centrar-se no doente.¹⁰ Trata-se de um período complexo, potencialmente associado a um aumento das taxas de não-adesão à terapêutica e, conseqüentemente, aumento do risco de perda do enxerto e de morbimortalidade.^{10,11} Contudo, os estudos publicados sugerem taxas de não-adesão, em adolescentes com transplante hepático, bastante variáveis, desde os 17% aos 76%.¹¹

De acordo com o trabalho elaborado em 2021 por James P e colaboradores,¹¹ para assegurar o sucesso do processo de transição este deve ser: **1) Oportuno** (o processo deve começar cedo, aos 12-14 anos, de forma a fornecer o tempo necessário para o doente e familiares/cuidadores se prepararem adequadamente); **2) Provido de recursos** (os avanços tecnológicos e os recursos digitais em saúde devem ser utilizados para a criação de um programa de transição); **3) Abrangente/Holístico** (os profissionais de saúde devem reconhecer todas as necessidades dos doentes, não só aquelas relacionadas com o transplante, referenciando para outras especialidades quando indicado); **4) Liderado** (para o sucesso da transição é necessário que exista um líder, nomeado “coordenador da transição”, frequentemente um enfermeiro, responsável por garantir que todos os aspetos deste processo são cumpridos e assegurar a continuidade de cuidados após a transferência para a MA); **5) Estruturado** (deve ter uma estrutura com *checkpoints* e objetivos, fácil de compreender, progressiva ao longo do tempo, personalizada ao desenvolvimento, necessidades e restrições dos doentes); **6) Interdisciplinar** (deve ser criada uma equipa multidisciplinar com o objetivo de incluir todos os aspetos médicos e psicossociais implicados na transição, evitando a

sobreposição de elementos e incluindo profissionais da unidade da MA); **7) Promover a Educação** (a educação sobre a doença, o tratamento e o prognóstico são essenciais para os doentes se tornarem responsáveis pela sua saúde; assim, o ensino formal e informal dos doentes e dos pais/cuidadores deve ser parte integrante deste processo); **8) Individualizado** (a transição deve ser adaptada às capacidades e necessidades individuais, devendo ser avaliada a aptidão para a transição e ajustado o cronograma da transição, quando necessário, sem alterar o objetivo de conclusão na idade adulta); **9) Aberto a sugestões** (o *feedback* dos doentes, pais/cuidadores, profissionais de saúde, etc., associado a avaliações regulares do programa, deve ser utilizado como uma oportunidade de reestruturação); **10) Promover autonomia** (deve encorajar o crescimento e o desenvolvimento dos doentes, de forma a que as responsabilidades destes aumentem gradualmente ao longo do tempo; à data da transferência os doentes devem ser independentes no que respeita ao conhecimento da sua situação clínica, à medicação e ao autocuidado).¹¹

Existem, à data, vários estudos retrospectivos que avaliaram o processo de transição para a MA de doentes que realizaram TRH em idade pediátrica.¹¹ Contudo, em Portugal, à luz do nosso conhecimento, ainda se desconhece o impacto nos doentes transplantados e que foram transferidos para a MA.

Este estudo pretende analisar, retrospectivamente, a evolução clínica, morbimortalidade, adesão terapêutica e status biopsicossocial de um grupo de doentes submetidos a TRH em idade pediátrica, transferidos para a Unidade de Transplantação Hepática de Adultos (UTHA) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Esta análise, ao permitir a avaliação do processo de transição e a perceção do mesmo por parte dos doentes, tem como objetivo otimizar o programa de transição da UHTHP.

Materiais e Métodos

Desenho do Estudo e Participantes

Estudo de coorte observacional, retrospectivo e analítico, dos doentes submetidos a TRH em idade pediátrica (< 18 anos) no CHUC, desde o início do programa de TRH, em 1994, e que transitaram para a MA até dezembro de 2020.

Foram excluídos deste estudo os doentes com seguimento em MA fora do CHUC (Fig.1).

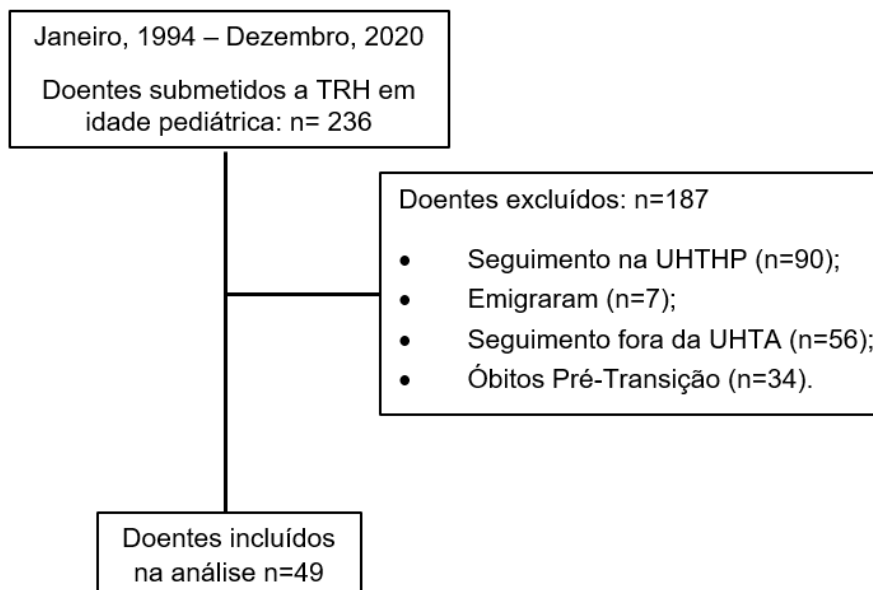


Figura 1. Doentes incluídos no estudo. Legenda: TRH –Transplante hepático; UHTHP - Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica; UHTA – Unidade de Transplantação Hepática de Adultos.

Foram definidos dois períodos de estudo: P1. Pré-transição e P2. Pós-transição.

Foram definidos dois grupos de estudo: T1. Transição Adequada e T2. Transição Inadequada.

O estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética do CHUC (referência OBS.SF.132/2021), seguindo as normas da Instituição e da Comissão Europeia e os Princípios Éticos para a Investigação em Seres Humanos dispostos na Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Recolha de Dados

Os dados foram obtidos com base na análise dos processos clínicos e através da aplicação de um inquérito telefónico efetuado a todos os doentes que concordaram em colaborar no estudo (anexo I).

Os doentes que acederam participar no estudo assinaram um termo de consentimento informado (anexo II).

Foi utilizado o programa Excel para a criação de uma base de dados com pseudonimização dos participantes, tendo todos os dados sido tratados de forma anónima e confidencial.

Os inquéritos foram realizados pela aluna, autora da tese, que é também a investigadora principal e pela Dra. Mariana Cortez, co-investigadora, interna de formação específica em Pediatria - Departamento de Pediatria do CHUC. Os contactos telefónicos foram efetuados em janeiro e fevereiro de 2022.

Dados Analisados

Através da aplicação do inquérito foram avaliadas diversas variáveis sociodemográficas: escolaridade, profissão, autonomia (viver em casa própria sozinhos/com companheiro(a) ou partilhar casa/residência), filiação, noção de adesão à terapêutica, presença de comorbilidades e perceção do processo de transição para a MA.

Relativamente ao TRH foram analisados: o diagnóstico de base, a idade do recetor na data do TRH, o tipo de enxerto (dador vivo vs. cadáver, fígado inteiro vs. split/reduzido, compatibilidade ABO dador/recetor), a sobrevida do enxerto e o tempo até à perda do enxerto nos retransplantes (ReTRH).

Para ambos os períodos P1 e P2, foram analisados os valores das enzimas hepáticas à data da última consulta, (AST, ALT, GGT, FA e Brb), a terapêutica imunossupressora, o resultado da última BH, a necessidade de ReTRH, o tempo médio de *follow-up* e a média de consultas por ano.

Relativamente à avaliação das enzimas hepáticas, AST, ALT, GGT, FA e Brb, foram considerados os valores de referência do laboratório e definiram-se como normais ou alteradas (valores acima do limite superior do normal).

Para além da sobrevida do enxerto, foi avaliada a sobrevida dos doentes e o motivo dos óbitos registados após transição.

Foi avaliado o tempo médio até à 1ª consulta após a transição.

Análise dos dados

Para a análise estatística foi utilizado o programa IBM® SPSS® versão 26. As variáveis categóricas estão apresentadas como frequências e percentagens, e as variáveis contínuas como médias e desvios-padrão se distribuição normal, ou medianas e intervalos interquartis

para variáveis com distribuição não normal. Foi realizada a análise bivariada através do teste do Qui-quadrado e *odds ratio* (OR) para variáveis categóricas e o teste T ou Mann-Whitney U para variáveis contínuas. Todos os valores de p reportados são bilaterais (*two-tailed*) e foi considerado o valor de $p < 0,05$ para indicar diferenças com significado estatístico. Foram criadas curvas de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida dos doentes e do enxerto. A análise estatística deste trabalho foi realizada com o apoio da Dra. Mariana Cortez.

Resultados

Caracterização da Amostra

A amostra do estudo incluiu 49 doentes, sem preferência de género, cuja idade média à data do estudo era de 24,9 anos.

A caracterização da coorte estudada encontra-se descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Amostra (N (%))	49 (100%)
Género masculino (N (%))	25 (51%)
Idade atual (média ± DP anos)	24,9 ± 4,0
Transplante	
Idade à data do TRH (média ± DP anos)	7,8 ± 5,4
Motivo (N (%))	
AVBEH	13 (27%)
Falência Hepática Aguda	9 (18%)
Doença Metabólica	8 (16%)
DA1AT	6 (12%)
Colestase Intrahepática Familiar	2 (4%)
Doença de Wilson	2 (4%)
Fibrose Hepática Congénita	2 (4%)
Hepatite Autoimune	2 (4%)
Síndrome de Budd-Chiari	2 (4%)
Colangite Esclerosante Neonatal	1 (2%)
Cirrose ligada ao cobre	1 (2%)
Síndrome de Alagille	1 (2%)
Dador (N (%))	
Cadáver	42 (86%)
Vivo	7 (14%)
Enxerto (N (%))	
Reduzido	22 (45%)
Inteiro	12 (24%)
Split	8 (16%)
Vivo	7 (14%)
Compatibilidade AB0 (N (%))	
Isogrupal	42 (86%)
Compatível	6 (12%)
Incompatível	1 (2%)
Escolaridade (N (%))	
Básica	7 (14%)
Secundária	28 (57%)
Universitária	7 (14%)

Profissão (N (%))	
Empregado	25 (51%)
Estudante	12 (24%)
Desempregado	7 (14%)
Autonomia (N (%))	16 (33%)
Filiação (N (%))	5 (10%)

Legenda: DP – desvio padrão; TRH – transplante hepático; AVBEH – atresia das vias biliares extra-hepáticas; DA1AT – déficit de α 1-antitripsina; *o mesmo doente pode ter mais do que um.

Os principais diagnósticos para a realização de TRH, responsáveis por cerca de 70% do total, foram a AVBEH (27%), falência hepática aguda (18%), doença metabólica (16%) e o déficit de α 1-antitripsina (12%).

Relativamente ao nível de habilitações literárias, 57% tinha ensino secundário e 14% habilitação académica superior. À data do estudo, 51% estavam empregados e 24% a estudar. Da coorte estudada, 33% eram autónomos e 10% já teve pelo menos um filho.

Na Tabela 2 estão descritas as comorbilidades apresentadas à data de realização do estudo.

Tabela 2. Prevalência de comorbilidades

Comorbilidades* (N (%))	44 (90%)
Hematológica	16 (33%)
Cardiovascular	10 (20%)
Psiquiátrica	10 (20%)
Renal	8 (16%)
Endócrina	6 (12%)
Excesso de peso	6 (12%)
Osteoarticular	5 (10%)
Pulmonar	4 (8%)
Oncológica	3 (6%)
Toxicodependência	3 (6%)
Dermatológica	2 (4%)
Desenvolvimento	2 (4%)
Infeciosa	2 (4%)
Neurológica	2 (4%)
Gastrointestinal	1 (2%)
Obesidade	1 (2%)
Otorrinolaringológica	1 (2%)

Legenda: *o mesmo doente pode apresentar mais do que uma comorbilidade.

A maioria dos doentes apresentava comorbilidades e desses, 48% (20% da amostra total) tinha várias patologias associadas (multimorbilidade). As principais identificadas foram: hematológicas (33%; anemia ferropénica, citopenias, poliglobolia idiopática, aplasia medular), psiquiátricas (20%; ansiedade, depressão, insónia, ideação suicida), cardiovasculares (20%; hipertensão arterial, dislipidemia, arritmia) e renais (16%; doença renal crónica). Verificou-se que 3 doentes (6%) tinham comportamentos de risco, nomeadamente consumo de álcool e/ou drogas.

Pré-transição vs. Pós-transição

A primeira transferência de cuidados para a MA ocorreu em junho de 2006 e a última em dezembro de 2020.

O tempo médio total de *follow-up* foi de 17,1 anos, sendo a duração do seguimento na MA, em média de $6,4 \pm 4,0$ anos (média \pm DP).

O tempo médio desde a última consulta no HP até à primeira consulta na MA foi de 4.8 ± 3.3 meses (média \pm DP) e a idade média à data da mesma foi de 18.3 ± 0.7 anos (média \pm DP).

Na Tabela 3 estão apresentados os dados relativos aos períodos P1 e P2.

Tabela 3. Comparação dos grupos Pré-Transição e Pós-Transição

	P1	P2	
Análises Normais (N (%))	49 (100%)	49 (100%)	
Transaminases	39 (80%)	39 (80%)	$p=0,837^{\#}$
GGT	35 (71%)	26 (53%)	$p=0,056^{\#}$
FA	37 (76%)	31 (63%)	$p=0,240^{\#}$
Brb	37 (76%)	32 (65%)	$p=0,337^{\#}$
Biópsia hepática (N (%))	49 (100%)	26 (53%)	$p<0,001^{\#}$
Alterada*	37 (76%)	21 (43%)	$p=0,573^{\#}$
ISS (N (%))	49 (100%)	46 (94%)	$p=1,000^{\#}$
Monoterapia	20 (41%)	31 (67%)	$p=0,012^{\#}$
Imunossupressor			
Tacrolimus	40 (82%)	43 (94%)	$p=0,232^{\#}$
Prednisolona	19 (39%)	7 (15%)	$p=0,007^{\#}$
MMF	16 (33%)	13 (28%)	$p=0,548^{\#}$
Sirolimus	8 (16%)	4 (9%)	$p=0,232^{\#}$
Everolimus	2 (4%)	3 (7%)	$p=0,677^{\#}$
Ciclosporina	2 (4%)	2 (4%)	$p=1,000^{\#}$
Azatioprina	1 (2%)	0 (0%)	$p=1,000^{\#}$
Nível sérico de Tacrolimus (mediana (min-máx))	4,8 (2,2-8,2)	4,9 (0-10,8)	$p=0,844^{\S}$
Consultas/ano (média \pm DP)	5,3 \pm 2,2	3,5 \pm 1,7	$p<0,001^{\dagger}$

Re-transplante hepático
(N | (%))**5 (10%)****2 (4%)****p=0.436"**

Legenda: P1 – Pré-Transição; P2 – Pós-Transição; GGT – Gama Glutamil Transferase; FA – Fosfatase Alcalina; Brb – Bilirrubina total; * – Alterações histológicas reportadas P1: fibrose portal, hepatite reativa inespecífica, rejeição crónica; b Alterações histológicas reportadas P2: fibrose peri-sinusoidal e centrolobular, hepatite reativa inespecífica, rejeição crónica ductopénica; ISS – imunossupressão; MMF – Ácido Micofenólico / Micofenolato de Mofetil DP – desvio padrão; §Mann Whitney U; #Qui-quadrado; †Fisher; ‡T-student

Relativamente à terapêutica, em ambos os períodos, o tacrolimus é o ISS mais utilizado, 82% em P1 e 94% em P2 sendo a mediana dos níveis séricos de tacrolimus sobreponível em P1 e P2, 4.8 e 4.9, respetivamente (p=0,844). No P1 39% dos doentes encontrava-se a fazer prednisolona vs. 15% no P2 (p=0,007), apresentando os doentes deste período (P1) uma *odd* 3.7x maior de estarem medicados com este fármaco (OR 3,744; IC 95% 1.392 a 10.072; p=0,009) (Fig.2). Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois períodos quanto ao uso dos restantes ISS.

Em P1, 41% dos casos estavam em monoterapia vs. 67% no P2, sendo esta diferença estatisticamente significativa (p=0,012). No P2 existe uma *odd* 2.9x maior de estar em monoterapia (OR 2,893; IC 95% 1,246 a 6,717; p=0,013) (Fig.3). Após a transição um doente entrou em tolerância e não faz atualmente terapêutica ISS.

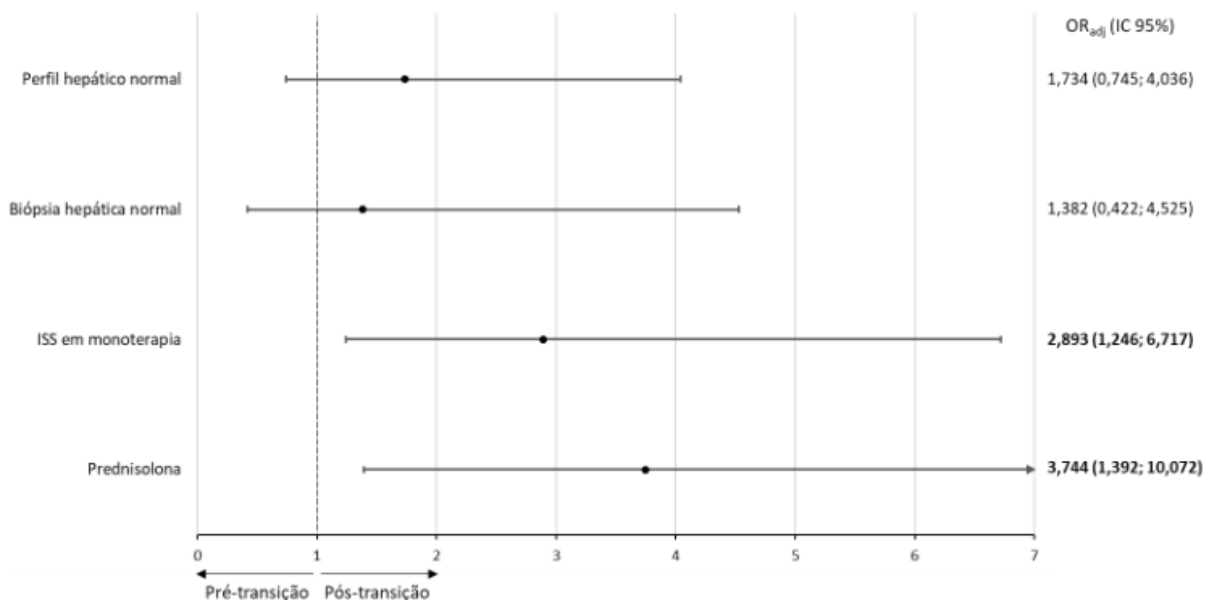


Figura 2. Forest Plot dos riscos Pré-Transição vs Pós-Transição. Legenda: Or_{adj} – odds ratio ajustado; IC – Intervalo de confiança; ISS – imunossupressão.

Foi realizada pelo menos uma BH em todos os doentes em P1 e em 53% dos doentes em P2.

Quando comparados os valores de GGT entre os dois períodos em estudo verificou-se que no P1 71% dos doentes tinham valores normais vs. 53% dos doentes no P2 ($p=0,056$). Analisando os valores das restantes enzimas hepáticas, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois períodos. Constatou-se que valores elevados de FA antes da transição correlacionaram-se negativamente com a sobrevida do enxerto ($p\text{Log-Rank}=0,001$) (Fig.3). Aqueles com uma FA alterada em P1 ($n=5$) tiveram uma *odd* 9,7x maior de retransplante (OR 9,706; IC 95% 1,868 a 50,440; $p=0,007$). Em todos estes doentes o motivo do ReTRH estava relacionado com complicações biliares (100%).

Foram submetidos a ReTRH 5 doentes (10%) em idade pediátrica e 2 doentes (4%) após transição para MA (1 ano e 20 anos após transição, ambos por lesão biliar crónica do enxerto). Um dos doentes foi submetido a 2 ReTRH em P1.

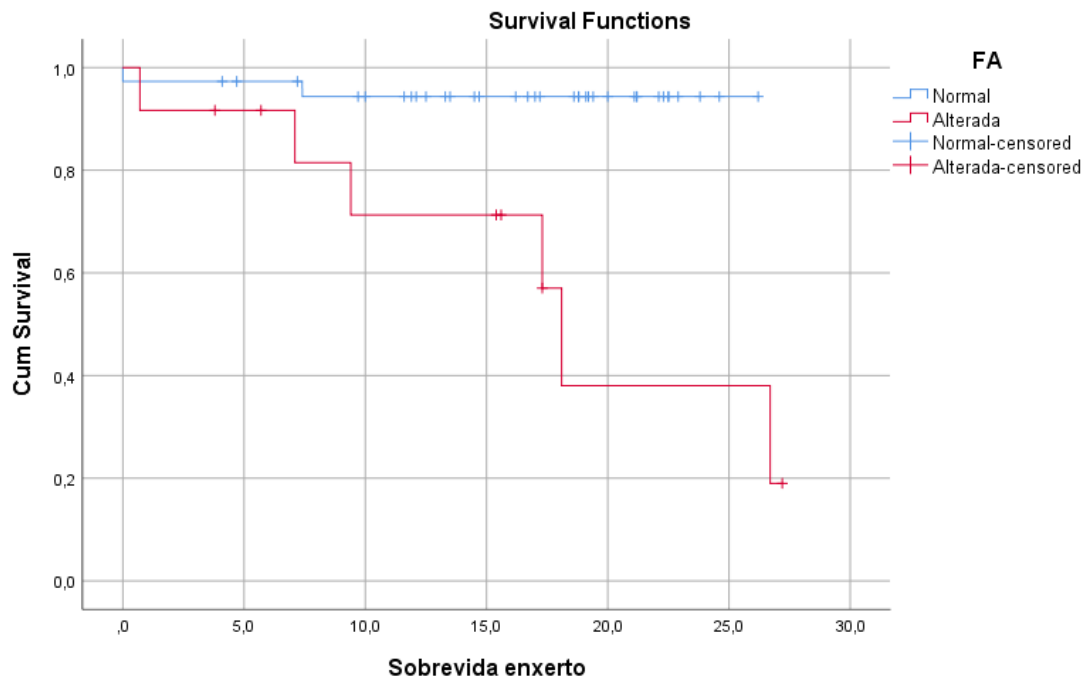


Figura 3. Sobrevida do Enxerto com FA normal e alterada. Legenda: FA – Fosfatase Alcalina; Survival Function – Função de sobrevivência; Censored – censurado; Cum Survival – Sobrevivência cumulativa; A – anos.

A sobrevida do enxerto a 25 anos foi, no grupo em estudo, de 81% (Fig.4).

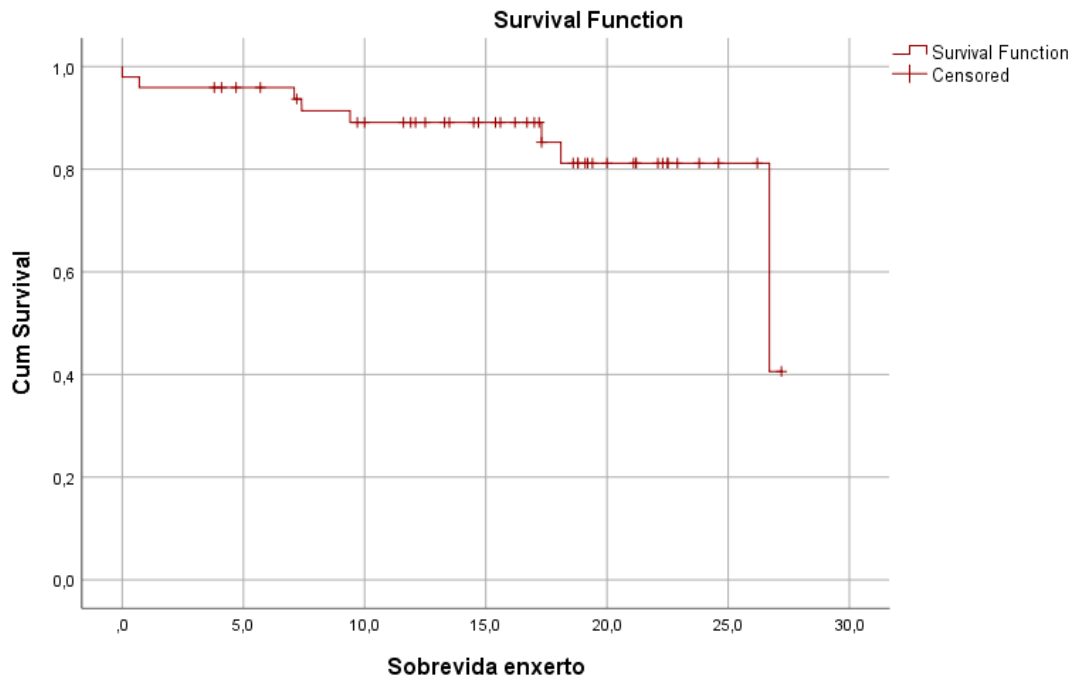


Figura 4. Sobrevida do Enxerto. Legenda: Survival Function – Função de sobrevivência; Censored – censurado; Cum Survival – Sobrevivência cumulativa.

Após a transição ocorreram 4 óbitos (11%), em mediana 7 anos após TRH/ReTRH e 3,9 anos após a transição. Os óbitos verificados ocorreram por doença linfoproliferativa pós-transplante, choque séptico associado a não função primária do enxerto e, em 2 doentes, sépsis em contexto de disfunção crónica/cirrose do enxerto.

A sobrevida dos doentes que transitaram para a MA foi de 89% (Fig.5).

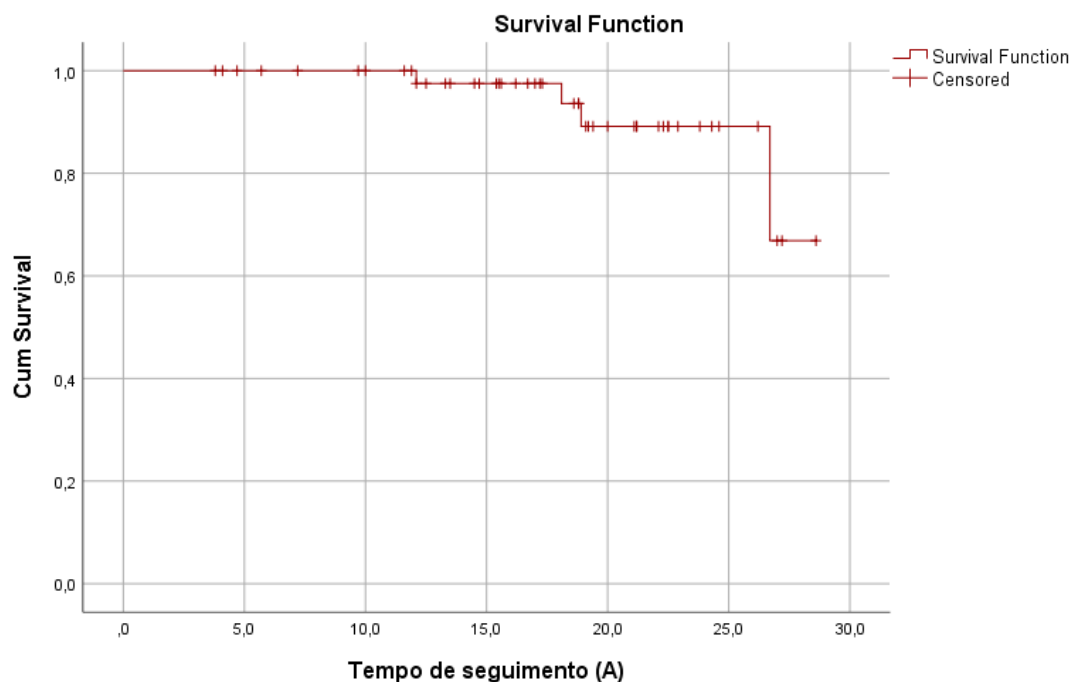


Figura 5. Sobrevida a 25 anos após o transplante hepático. Legenda: Survival Function – Função de sobrevivência; Censored – Censurado; Cum Survival – Sobrevivência cumulativa; A – anos.

Qualidade da Transição

Dos 39 doentes (80%) que responderam ao inquérito telefónico, 62% consideraram a transição adequada (T1) e os restantes 38% inadequada (T2), sendo o principal motivo apontado a menor proximidade/acessibilidade aos profissionais da MA.

Na Tabela 4 estão apresentados os resultados comparativos dos doentes destes dois subgrupos.

Tabela 4. Comparação da qualidade da transição.

	T1	T2	
Amostra (N (%))	24 (62%)	15 (38%)	
Género masculino	10 (42%)	10 (67%)	p=0,129 [#]
Idade (média ± DP anos)	25,5 ± 4,4	23,7 ± 3,3	p=0,173 [†]
Análises pós-transição normais (N (%))			
Transaminases	22 (92%)	13 (87%)	p=0,631 ^{''}
GGT	16 (67%)	7 (47%)	p=0,217 [#]
FA	19 (79%)	8 (53%)	p=0,153 ^{''}
Brb	18 (75%)	11 (73%)	p=1,000 ^{''}
Biópsia hepática pós-transição (N (%))	11 (46%)	9 (60%)	p=0,389 [#]
Alterada	8 (16%)	7 (14%)	p=1,000 ^{''}
ISS pós-transição (N (%))			
Monoterapia	18 (75%)	7 (47%)	p=0,045[#]
Imunossupressor			
Tacrolimus	21 (88%)	15 (100%)	p=0,271 ^{''}
MMF	3 (13%)	7 (47%)	p=0,027^{''}
Prednisolona	2 (8%)	3 (20%)	p=0,354 ^{''}
Sirolimus	2 (8%)	2 (13%)	p=0,631 ^{''}
Ciclosporina	2 (8%)	0 (0%)	p=0,699 [#]
Everolimus	0 (0%)	1 (7%)	p=0,764 [#]
Azatioprina	0 (0%)	0 (0%)	-
Nível sérico de Tacrolimus (mediana (min-máx))	5,0 (0,0-8,6)	4,3 (1,1-7,9)	p=0,194 [§]
Consultas pós-transição			
Tempo até 1 ^a consulta (média ± DP meses)	5,4 ± 3,5	3,8 ± 2,8	p=0,158 [†]
Consultas/ano (média ± DP)	3,0 ± 0,9	3,3 ± 1,6	p=0,431 [†]
Compliance no último ano (N (%))			
Noção de adesão adequada à terapêutica	18 (75%)	7 (47%)	p=0,045[#]
Internamentos	2 (8%)	4 (27%)	p=0,180 ^{''}
Faltas às consultas	1 (4%)	2 (13%)	p=0,550 ^{''}

Comorbilidades (N (%))	20 (83%)	14 (93%)	p=0,631 [”]
Tempo de follow-up (média ± DP anos)	17,1 ± 5,7	16,1 ± 7,1	p=0,613 [†]

Legenda: T1 – Transição Adequada; T2 – Transição Inadequada; DP – desvio padrão; GGT – Gama Glutamil Transferase; FA – Fosfatase Alcalina; Brb – Bilirrubina total; ISS – Imunossupressão; MMF – Ácido Micofenólico / Micofenolato de Mofetil; §Mann Whitney U; #Qui-quadrado; ”Fisher; †T-student.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao género (p=0.129) e à idade média dos doentes (p=0,173) entre os grupos.

No subgrupo T1, 75% dos doentes estavam sob monoterapia enquanto no T2 estavam 47% (p=0,045) . Dos doentes que consideraram a transição adequada, 13% encontrava-se a fazer terapêutica com MMF vs. 47% do T2 (p=0,027), apresentando os doentes deste último subgrupo uma *odd* 6,1x maior de estarem medicados com MMF (OR 6,125, IC 95% 1,263 a 29,699, p=0,024). Referiam uma adesão completa à terapêutica 75% dos doentes do subgrupo T1 vs. 47% do T2 (p=0,045).

A mediana dos níveis de tacrolimus não teve diferenças significativas entre os dois grupos, 5,0 e 4,3 (p=0,103).

Realizaram BH, após a transição, 60% dos doentes do subgrupo T2 vs. 46% no T1 (p=0,389).

Não foram encontradas diferenças significativas entre T1 e T2 quanto ao número de internamentos (p=0,180), comorbilidades (p=0,31), período de tempo até à primeira consulta na MA (p=0,158) ou média de consultas/ano após a transição (p=0,431).

Discussão

Nas últimas décadas, os progressos em Medicina permitiram uma melhoria significativa na sobrevivência das crianças submetidas a TRH.⁷ A UHTHP acompanhou esta evolução sendo a sobrevivência aos 10 anos superior a 80%.⁶ Daqui resulta um número crescente de crianças a atingir a idade adulta e a exigir continuação de cuidados na MA. A transição dos primeiros doentes submetidos a TRH ocorreu mais de uma década depois do início da TRH em Portugal, em 2006, uma vez que os TRH ocorrem em idade precoce, nos 2 primeiros anos de vida em cerca de um terço dos doentes¹², e a transferência de cuidados para a MA acontece cerca dos 18 anos. Uma percentagem significativa destes doentes apresenta, conforme exposto neste estudo, doenças congénitas que se manifestam tipicamente nos primeiros meses de vida, tais como a AVBEH e as doenças metabólicas. Estas patologias diferem das principais indicações para TRH na idade adulta.¹ Os aspetos enunciados conduziram, particularmente na última década, a um interesse e preocupação crescentes pelo processo de transição para a MA, o que é evidenciado pela publicação de diversos artigos de revisão e *position papers* de Sociedades Médicas de reconhecido valor científico.^{11,13,14}

No *follow-up* dos jovens transplantados, em particular após a transição, existem aspetos relevantes que exigem monitorização, como a possibilidade de recorrência da doença de base (que não ocorreu em nenhum dos doentes em estudo), a existência de comorbilidades e a não adesão à terapêutica, reconhecidamente maior na adolescência.^{11,15}

Um estudo recente revelou multimorbilidade em 9.5% da população portuguesa entre os 25 e os 34 anos.¹⁶ A maioria dos doentes do nosso estudo apresenta, outra patologia para além da condição de TRH, verificando-se multimorbilidade em 20%. Trata-se de um grupo de risco para multimorbilidade, tendo as manifestações cardiovasculares e as renais um peso significativo, em grande parte associado à terapêutica ISS a longo-prazo.⁷

Sabe-se que a adolescência é o período da vida durante o qual há uma maior predisposição para comportamentos de risco. No nosso estudo 6% dos doentes reportaram abuso do álcool e/ou toxicod dependência, um valor superior ao encontrado na população portuguesa da mesma faixa etária (3%).^{17,18} Estes dados reforçam a importância da educação deste grupo de doentes relativamente à sua doença e ao impacto dos comportamentos na sua saúde, incluindo a perda do enxerto.

A saúde mental é fulcral para a qualidade de vida. Verificámos que 20% dos doentes tinham alterações psiquiátricas, sendo a ansiedade e a depressão as patologias mais comuns. Apesar da prevalência de perturbações da ansiedade e do humor na população portuguesa

ser semelhante¹⁹ e de não termos verificado relação com o ReTRH, a avaliação periódica por psicologia (e quando indicado, o acompanhamento psicológico), deve fazer parte da abordagem multidisciplinar destes jovens, uma vez que, conforme descrito na literatura⁷ a patologia psiquiátrica está associada a taxas de não adesão terapêutica e, eventual, perda de enxerto.

É consensual que um processo de transição inadequado pode comprometer, para além da evolução clínica, o desempenho académico e laboral.¹³ No grupo em estudo, 14% dos doentes tinham apenas o ensino básico, percentagem que, embora significativa, é inferior à da população portuguesa numa faixa etária sobreponível (36%).¹⁸ A frequência do ensino superior é menor (14% vs. 24%).¹⁸ Este aspeto poderá estar relacionado com a abstenção escolar e as dificuldades de aprendizagem relativamente aos pares, previamente descritas na literatura.²⁰ Por outro lado, embora não tenha sido especificado no nosso estudo, alguns doentes a optaram por cursos profissionais que permitem completar o ensino secundário, geralmente com maior sucesso, e adquirir competências em determinada área. A frequência no ensino secundário (57% vs. 40% na população portuguesa de faixa etária sobreponível) e a taxa de desemprego (14%), equivalente à da população portuguesa (18%) assim o sugerem.¹⁸ Constatou-se, ainda, que um terço destes doentes são autónomos, vivem em casa própria (sozinhos/com companheiro(a) ou partilham casa/residência). Este número é inferior ao verificado nos jovens da mesma faixa etária (43%).¹⁸ Do grupo estudado, 10% têm descendência, o que não difere do valor verificado nos jovens do nosso país.¹⁸

No que respeita aos dados obtidos e ao estudo comparativo dos mesmos, nos períodos pré e pós transição verificou-se uma redução significativa do número de consultas e do número de BH em P2, contudo sem evidência de associação destes aspetos com maior número de complicações. De referir que o maior número de BH realizadas antes da transição se relaciona em parte com um número superior de momentos de biópsias protocoladas independentemente da evolução do enxerto, conforme descrito previamente.

Relativamente às enzimas hepáticas, apenas se verificou diferença nos valores de GGT, mais elevados após transição. Curiosamente, constatou-se que aqueles que apresentavam FA mais elevada em P1 têm um risco quase 10 vezes superior de necessitarem de retransplante. Efetivamente, dos 7 doentes retransplantados neste grupo, 5 apresentavam FA elevada, sendo a causa do ReTRH relacionada com lesão biliar do enxerto em todos os casos. Estes achados reforçam a importância da FA e da GGT como marcadores de lesão biliar.

Quase todos os doentes estavam sob tacrolimus, o que é expectável tratando-se do ISS de primeira linha.¹⁵ Um dos objetivos terapêuticos, a longo prazo, é a redução da dose e número

de fármacos ISS a níveis que não provoquem efeitos colaterais clinicamente significativos e que, mesmo assim, previnam a rejeição.¹⁵ Perante a evolução favorável do enxerto, a ISS é reduzida ao longo do tempo. Portanto é natural que a monoterapia ocorra mais frequentemente após transição, em particular pela diminuição do uso do corticoide, cuja suspensão tem sido gradualmente mais precoce, acompanhando a tendência de regimes ISS com redução ou mesmo livres de corticoterapia.⁴

A população pediátrica é geralmente cumpridora da medicação na medida em que a responsabilidade da mesma recai, geralmente, sobre os pais/cuidadores. Contudo, os adolescentes estão numa faixa etária particularmente vulnerável, sendo descrita na literatura uma frequência, variável, mas aumentada, de não adesão à terapêutica, com consequente risco de rejeição do enxerto e aumento da morbimortalidade.²¹ Neste estudo a *compliance* terapêutica foi aferida através da avaliação dos níveis séricos de tacrolimus que, foram sobreponíveis em P1 e P2, e, após a transição, por questionário direto aos doentes. De notar que a maioria dos doentes assumiu adesão terapêutica adequada. A avaliação através dos registos médicos nos diários clínicos não foi possível dado a informação ser insuficiente nos dois períodos.

Os resultados dos inquéritos aplicados permitiram algumas reflexões. Cerca de 2/3 dos doentes considerou que a transição foi adequada. Aqueles doentes que, pelo contrário, consideraram a transição inadequada, assumiram mais falhas na adesão à terapêutica ISS e estavam mais frequentemente com 2 ou mais ISS, tendo maior probabilidade de estar sob MMF. Embora sem significado estatístico, verificou-se neste grupo maior frequência de comorbilidades, maior número de internamentos e de faltas às consultas. Estes aspetos evidenciam a importância de uma transição adequada e a sua estreita relação de reciprocidade com a *compliance* e com a evolução clínica.

Um aspeto relevante a destacar é que a maioria dos doentes do grupo T2 considerou a transição inadequada por menor acessibilidade e proximidade aos profissionais da MA. Durante os inquéritos realizados vários doentes manifestaram empatia pelos profissionais do HP, confirmando o impacto que estes tiveram nestes doentes e o vínculo que se cria entre ambos. Este aspeto é compreensível dado que a maioria dos doentes é seguida pela no HP desde idades muito jovens até à idade adulta.

Atualmente, não existem mais estudos em Portugal que avaliem a transição para MA de doentes que realizaram TRH em idade pediátrica. Apesar ^{761211,1310,11222216191718181818}de, formalmente, não estar instituído um protocolo oficial para a transição na UHTHP (em

elaboração), os resultados obtidos são positivos. Efetivamente, quer a sobrevida do enxerto quer a sobrevida dos doentes foi elevada (> 80%) após transição.

Dado que apenas foram incluídos no estudo os doentes que transitaram para a UHTA, a relação próxima entre as equipas de profissionais de saúde das diferentes unidades (UHTHP e UHTA) poderá ter mitigado as complicações associadas a este processo complexo. Contudo, temos como objetivo futuro alargar este estudo aos doentes seguidos fora da UHTA.

Apontamos várias limitações a este estudo. A amostra pequena de doentes limita a generalização de resultados. Por outro lado, por se tratar de um estudo retrospectivo, incluindo um período alargado (27 anos), com diferentes esquemas de ISS, complicações e práticas clínicas que, naturalmente se modificaram ao longo de quase 3 décadas. Acrescentamos também a necessidade de consulta de processos em papel, o viés de memória dos doentes, uma vez que alguns referiram não se recordar bem do processo de transição, e o facto de não ter sido utilizado um questionário validado. A avaliação da adesão à terapêutica também é passível de viés quando consideradas as respostas ao questionário. O levantamento sistemático de episódios de rejeição celular aguda não foi possível o que teria permitido informações adicionais importantes.

Conclusões

Embora não se tenha verificado diferença significativa no número de retransplantes, os doentes que consideraram ter tido uma transição inadequada assumem adesão terapêutica significativamente menor. Estes dados reforçam a importância de assegurar uma transição apropriada.

Para além da adesão terapêutica e suas implicações, outros desafios estão presentes no período da transição, fase crítica na vida de um jovem transplantado. As complicações a longo prazo inerentes ao TRH e à ISS, a presença de comorbilidades, a saúde mental e o desempenho académico/laboral e social devem ser avaliados segundo uma abordagem holística e multidisciplinar destes doentes. Tal como referido anteriormente, o processo de transição deve ser estruturado, atempado, adaptado às capacidades e necessidades individuais e promotor da autonomia.

Apesar dos resultados favoráveis, para a melhoria dos cuidados prestados e da qualidade de vida destes doentes é fundamental a criação e aplicação de um protocolo que reúna os pontos anteriores e que inclua equipas da Pediatria e da MA.

Agradecimentos

À minha orientadora de tese, Dra. Sandra Ferreira, por todo o auxílio, dedicação e espírito crítico ao longo deste trabalho.

À minha coorientadora, Professora Doutora Luísa Diogo, por aceitar fazer parte deste trabalho.

À Dra. Mariana Cortez, pela paciência, dedicação, apoio e sugestões ao longo de todo o trabalho. Agradeço principalmente pelo apoio na elaboração da estatística deste trabalho.

À minha mãe, à minha irmã e à minha família, por acreditarem em mim desde o início.

Aos meus amigos, agradeço a companhia durante os 6 anos, sozinha não tinha sido fácil.

A todos, o meu sincero obrigada.

Referências Bibliográficas

1. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clinics in Liver Disease*. 2018 Nov 1;22(4):807–21.
2. Gonçalves I. Relatório de Atividades da UHTHP em 2021. Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra Coimbra; 2021.
3. Pfister ED, McLin VA, Hierro L, Tizzard SA, Baumann U. “Current state and prospects in managing liver transplanted children.” *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015 Jun 1;39(3):292–5.
4. Tran LT, Carullo PC, Banh DPT, Vitu C, Davis PJ. Pediatric Liver Transplantation: Then and Now. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020 Aug 1;34(8):2028–35.
5. Hou Y, Wang X, Yang H, Zhong S. Survival and Complication of Liver Transplantation in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2021 Apr 29;9.
6. Cunha C. Transplante Hepático Pediátrico em Portugal. Artigo apresentado em: XXXIII Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica; 2021 Nov 25; Amarante, Portugal.
7. Samyn M. Long-Term Outcome and Transition. In: D’Antiga L, editor. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 653–63.
8. Kelly D, Verkade HJ, Rajanayagam J, McKiernan P, Mazariegos G, Hübscher S. Late graft hepatitis and fibrosis in pediatric liver allograft recipients: Current concepts and future developments. *Liver Transplantation*. 2016 Nov 1;22(11):1593–602.
9. Blum RWM, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. *Journal of Adolescent Health*. 1993 Nov;14(7):570–6.
10. Fredericks EM, Lopez MJ. Transition of the adolescent transplant patient to adult care. *Clinical Liver Disease*. 2013 Oct;2(5):223–6.
11. Stevens JP, Hall L, Gupta NA. TRANSITION of Pediatric Liver Transplant Patients to Adult Care: a Review. *Current Gastroenterology Reports*. 2021 Mar 29;23(3):3.
12. Ferreira S. 25 anos de Transplantação Hepática Pediátrica em Portuga. Artigo apresentado em: XXXII Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica; 2019 Mar; Cúria, Portugal.
13. Vajro P, Fischler B, Burra P, Debray D, Dezsofi A, Guercio Nuzio S, et al. The Health Care Transition of Youth With Liver Disease Into the Adult Health System: Position Paper From ESPGHAN and EASL. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2018 Jun;66(6):976–90.
14. Mazur A, Dembinski L, Schrier L, Hadjipanayis A, Michaud P-A. European Academy of Paediatric consensus statement on successful transition from paediatric to adult care for adolescents with chronic conditions. *Acta Paediatrica*. 2017 Aug 1;106(8):1354–7.

15. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2016 Feb;64(2):433–85.
16. Quinaz Romana G, Kislaya I, Salvador MR, Gonçalves SC, Nunes B, Dias C. Multimorbilidade em Portugal: Dados do Primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico. *Acta Médica Portuguesa*. 2019 Jan;32(1):30–7.
17. Balsa C, Vital C, Urbano C. IV Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, Portugal 2016/17. Lisboa: SICAD; 2018.
18. Os jovens em Portugal, hoje: Quem são, que hábitos têm, o que pensam e o que sentem [Internet]. FFMS. 2021. Available from: <https://www.ffms.pt/FileDownload/f2d755a7-044a-42f1-ac22-a58dc3fa166b/os-jovens-em-portugal-hoje>
19. Almeida J, Xavier M, Cardoso G, Gonçalves-Pereira M, Gusmão R, Barahona Correa B, et al. Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1. ° Relatório. World Mental Health Surveys Initiative: Lisboa. 2013.
20. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, Zelko F, Bucuvalas JC, Alonso EM. Longitudinal Study of Cognitive and Academic Outcomes after Pediatric Liver Transplantation. *The Journal of Pediatrics*. 2014 Jul;165(1):65-72.e2.
21. Lawrence ZE, Martinez M, Lobritto S, Chen J, Breslin N, Fox A, et al. Adherence, Medical Outcomes, and Health Care Costs in Adolescents/Young Adults Following Pediatric Liver Transplantation. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2020 Feb 1;70(2):183–9.
22. Gaio V, Antunes L, Barreto M, Gil A, Kislaya I, Namorado S, et al. Prevalência de excesso de peso e de obesidade em Portugal: resultados do primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015). *Boletim Epidemiológico Observações* [Internet]. 2018 May;7(22):29–33. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.18/5588>

Anexos

PROJETO DE INVESTIGAÇÃO - QUESTIONÁRIO

Transplante Hepático Pediátrico em Portugal - Transição para Medicina de Adultos

Número de identificação para codificação anónima:

PROCEDIMENTO

- Após consentimento informado os questionários serão aplicados.
- Serão feitos telefonicamente pelos investigadores do Projeto de Investigação.
- Será reforçado que se trata de um questionário voluntário e confidencial.
- Contudo, será reforçada a importância de respostas verdadeiras para resultados credíveis.

1. Falhas na medicação imunossupressora? Sim ou não?
2. Outras doenças conhecidas?
3. Peso e Estatura:
4. Gravidez / Paternidade:
5. Escolaridade:
6. Profissão:
7. Habitação (Sozinho(a)? Pais? Outros familiares? Cônjuge?)
8. Considera que houve um processo adequado de transição da Pediatria para a medicina de Adultos – Sim ou não?

Transplante Hepático Pediátrico em Portugal - Transição para Medicina de Adultos

Consentimento Informado para participação em Estudo de Investigação

Convidamo-lo(a) participar num estudo de investigação sobre a realidade do processo de transição para medicina de adultos dos pacientes submetidos a transplante hepático em idade pediátrica na Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica (UHTHP) - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Este documento contém informação sobre o estudo, mas a investigadora informá-lo-á primeiro sobre o mesmo. Demore o tempo que considerar necessário, leia atentamente e coloque à equipa do estudo todas as perguntas que considere necessárias. A sua participação é voluntária – pode escolher não participar.

Porque é que estou a ser convidado a participar neste estudo?

Está a ser convidado a participar neste estudo porque fez parte do programa de transplantação hepática pediátrica entre janeiro de 1994 e dezembro de 2020 na UHTHP.

Porque está a ser feito este estudo?

Objetivo principal: avaliar, retrospectivamente, a realidade do processo de transição para medicina de adultos dos pacientes submetidos a transplante hepático em idade pediátrica na UHTHP, único centro de transplantação hepática pediátrica em Portugal. Pretende-se identificar potenciais fatores de risco para perda de enxerto e/ou morbilidade e mortalidade durante e/ou após transição.

Objetivos secundários: Tendo presente a meta de melhoria da qualidade de vida, diminuição da morbilidade e aumento da sobrevivência, destes doentes, de acordo com os resultados obtidos temos como segundo objetivo implementar um protocolo de transição que cumpra as necessidades identificadas (incluindo “aptidões” do adolescente e cronograma de aferição das mesmas e definição de equipa multidisciplinar implicada no processo de transição).

Quem pode participar no estudo?

Doentes transplantados que transitaram para a medicina de adultos desde o início do programa de transplantação hepática pediátrica em Portugal desde janeiro de 1994 até dezembro de 2020.

Tenho de fazer parte deste estudo?

A sua participação neste estudo é voluntária. Poderá não participar ou interromper em qualquer momento, não decorrendo deste facto nenhum tipo de penalização, incluído os cuidados de saúde prestados.

Posso parar de participar neste estudo mais tarde?

Pode parar de participar no estudo a qualquer momento, podendo-se recusar a responder às questões colocadas por telefone.

Como serão protegidos os meus dados?

Será garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato. Se decidir participar, ser-lhe-á imediatamente atribuído um código, que será utilizado em vez do nome para o identificar em qualquer documentação relativa ao estudo. Qualquer informação que o identifique será guardada pelo médico coordenador do estudo e será mantida confidencial. A informação recolhida no estudo será incluída numa base de dados computadorizada, anonimizada, e fará parte dos resultados do estudo que poderão ser apresentados publicamente ou publicados. A folha de identificação será destruída no final do estudo.

O que irá acontecer se decidir participar no estudo?

Se decidir participar neste estudo, ser-lhe-á solicitado:

- Que assine o consentimento informado;
- Que responda a um breve questionário, por telefone, com duração prevista de 10 minutos.

Participar neste estudo irá trazer algum benefício para mim?

Não há benefícios imediatos para os participantes. Os ganhos poderão ocorrer da melhoria na orientação destes doentes através da otimização e implementação do protocolo de transição que promova a aquisição progressiva de conhecimentos dos doentes relativamente a: 1. Doença de base, 2. Transplante, 3. Medicação, em particular imunossupressora, 4. Complicações, 5. Comportamentos de risco.

Existirá algum desconforto ou risco para mim?

A participação neste estudo não acarreta nenhum risco, uma vez que não será alterada a prática médica habitual e apenas se procederá à recolha de dados. Este estudo não envolve qualquer medicação, alteração nos procedimentos de rotina, nem visitas extra ao hospital.

O único possível desconforto será o dispêndio de alguns minutos para responder às questões colocadas.

Receberei algum pagamento pela minha participação?

Não irá receber nenhuma compensação monetária por participar no estudo.

Terei algum custo por participar no estudo?

Em nenhuma circunstância terá algum custo por participar no estudo. O custo inerente às chamadas telefónicas efetuadas será da responsabilidade dos investigadores, que irão realizar o contacto.

Quem me irá contactar?

Os contactos serão realizados por alguém da equipa ligado à investigação.

TÍTULO DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO:

Transplante Hepático Pediátrico em Portugal - Transição para Medicina de Adultos

PROMOTOR:

Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica (UHTHP) - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC)

INVESTIGADOR COORDENADOR/ORIENTADOR:

Sandra Marina Lopes Ferreira

CENTRO DE ESTUDO CLÍNICO:

Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica (UHTHP)

INVESTIGADOR:

Lúisa Maria de Abreu Freire Diogo Matos; Mariana Cortez de Sousa Ferreira;
Ana Rita Pires Reis Gonçalves

MORADA:

Rua Professor João Barreira nº8 6ºA

CONTACTO TELEFÓNICO:

915071939

NOME DO PARTICIPANTE:

É convidado(a) a participar voluntariamente neste estudo porque fez parte do programa de transplantação hepática pediátrica entre janeiro de 1994 e dezembro de 2020.

As informações que se seguem destinam-se a esclarecê-lo acerca da natureza, alcance, consequências e risco do estudo, de modo a permitir que, depois de esclarecido, se encontre capaz de decidir participar, ou não, neste estudo.

Caso não tenha qualquer dúvida acerca do mesmo, deverá tomar a decisão de participar ou não. Se não quiser participar não sofrerá qualquer tipo de penalização. Caso queira participar, ser-lhe-á solicitado que assine e date este formulário.

Após a sua assinatura e a do Investigador, ser-lhe-á entregue uma cópia, que deve guardar.

1. INFORMAÇÃO GERAL E OBJETIVOS DO ESTUDO

Este estudo irá decorrer na Unidade de Hepatologia e Transplantação Hepática Pediátrica (UHTHP) - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e tem por objetivo avaliar, retrospectivamente, a realidade do processo de transição para medicina de adultos dos pacientes submetidos a transplante hepático em idade pediátrica na UHTHP, único centro de transplantação hepática pediátrica em Portugal. Pretende-se identificar potenciais fatores de risco para perda de enxerto e/ou morbilidade e mortalidade durante e/ou após transição.

Trata-se de um estudo clínico sem intervenção, observacional retrospectivo, pelo que não será alterada a prática médica habitual e apenas se procederá à recolha de dados. Este estudo não envolve qualquer medicação, alteração nos procedimentos de rotina, nem visitas extra ao hospital.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), de modo a garantir a proteção dos direitos, segurança e bem-estar de todos os participantes incluídos e garantir prova pública dessa proteção.

2. PLANO E METODOLOGIA DO ESTUDO

O processo de recrutamento dos participantes será feito pelos investigadores do projeto, estando incluídos os doentes recetores de transplante hepático em idade pediátrica que transitaram para a medicina de adultos entre janeiro de 1994 até dezembro de 2020, e abrange cerca de 111 doentes. É um estudo clínico sem intervenção, observacional, retrospectivo e analítico, utilizando uma base construída a partir das informações dos participantes incluídas através da consulta do respetivo processo clínico (SCLINIC, Arquivo do CHUC), e de inquéritos realizados por via telefónica, com a duração de cerca de 10 minutos. A recolha e inserção de dados é feita exclusivamente pelos investigadores do projeto. Os dados são armazenados após processo de pseudonimização numa base criada para este registo e obedecendo a chaves de segurança.

Todos os doentes que decidirem participar no estudo assinarão um termo de consentimento informado.

Para a análise estatística irá ser utilizado o programa SPSS (versão 27). Será considerado um valor de $p < 0,05$ para indicar diferenças com significado estatístico. O estudo terá a duração de 1 ano. Prevê-se que o estudo tenha início a 1 de agosto de 2021 e termine a 1 de agosto de 2022.

Não sairá do hospital nenhuma informação pessoal que permita identificação do participante.

Será garantida a confidencialidade da total identidade dos pacientes na eventual publicação do estudo.

3. PROTEÇÃO DE DADOS DOS PARTICIPANTES

3.1 Responsável pelos dados

Investigadora Principal - Ana Rita Pires Reis Gonçalves

3.2 Recolha de dados

Os dados serão recolhidos de forma direta através de inquérito realizado por contacto telefónico e indireta, através da consulta do processo clínico – SCLINIC, Arquivo do CHUC.

3.3 Categorias de dados

Para cada paciente será efetuada a recolha de dados: demográficos (data de nascimento, género) e clínicos, nomeadamente diagnóstico, o transplante, complicações pós transplante hepático (antes e após transição), terapêutica imunossupressora (antes e após transição),

adesão terapêutica (após transição) e complicações em idade pediátrica e após a transição (internamentos, reintervenções cirúrgicas). Colheita de dados relativos à evolução clínica após transição nomeadamente: comorbilidades e contexto psicossocial, dados académicos (escolaridade), profissionais (profissão) - inquérito.

3.4 Tratamento de dados

A recolha e registo de dados é feita exclusivamente pelos investigadores do projeto. Os dados são armazenados após processo de pseudonimização numa base criada para este registo e obedecendo a chaves de segurança.

3.5 Medidas de proteção adotadas

O participante é identificado por código especificamente criado para este estudo. O Investigador coordenador realiza a codificação dos dados. Os dados são armazenados após processo de pseudonimização numa base criada para este registo e obedecendo a chaves de segurança.

3.6 Prazo de conservação dos dados

2 anos

3.7 Informação em caso de publicação

Os participantes serão informados caso os resultados decorrentes deste estudo sejam publicados. Será garantida a confidencialidade da total identidade dos pacientes na eventual publicação do estudo.

4. RISCOS E POTENCIAIS INCONVENIENTES PARA O PARTICIPANTE

A participação neste estudo não acarreta nenhum risco, uma vez que não será alterada a prática médica habitual e apenas se procederá à recolha de dados. Este estudo não envolve qualquer medicação, alteração nos procedimentos de rotina, nem visitas extra ao hospital. O único possível desconforto será o dispêndio de alguns minutos para responder às questões colocadas.

5. POTENCIAIS BENEFÍCIOS

Não há benefícios imediatos para o participante. Os ganhos poderão ocorrer da melhoria na orientação destes doentes através da otimização e implementação do Protocolo de Transição que promova a aquisição progressiva de conhecimentos dos doentes relativamente a: 1. Doença de base, 2. Transplante, 3. Medicação, em particular imunossupressora, 4. Complicações, 5. Comportamentos de risco.

6. NOVAS INFORMAÇÕES

Ser-lhe-á dado conhecimento de qualquer nova informação que possa ser relevante para a sua condição ou que possa influenciar a sua vontade de continuar a participar no estudo.

7. RESPONSABILIDADE CIVIL

Não se aplica.

8. PARTICIPAÇÃO / RETIRADA DO CONSENTIMENTO

É inteiramente livre de aceitar ou recusar participar neste estudo. Pode retirar o seu consentimento em qualquer altura, através da notificação ao investigador, sem qualquer consequência, sem precisar de

explicar as razões, sem qualquer penalização ou perda de benefícios e sem comprometer a sua relação com o investigador que lhe propõe a participação neste estudo.

O consentimento entretanto retirado não abrange os dados recolhidos e tratados até a essa data.

O investigador do estudo pode decidir terminar a sua participação neste estudo se entender que não é do melhor interesse continuar nele. A sua participação pode também terminar se o plano do estudo não estiver a ser cumprido. O investigador notificá-lo-á se surgir uma dessas circunstâncias.

9. CONFIDENCIALIDADE

Será garantido o respeito pelo direito do participante à sua privacidade e à proteção dos seus dados pessoais; devendo ainda ser assegurado que será cumprido o dever de sigilo e de confidencialidade a que se encontra vinculado, conforme disposto no artigo 29.º da Lei n.º 58/2019, de 08/08.

10 – DIREITO DE ACESSO E RETIFICAÇÃO

Pode exercer o direito de acesso, retificação e oposição ao tratamento dos seus dados. Contudo, este direito pode ser sujeito a limitações, de acordo com a Lei.

11. REEMBOLSO E/OU RESSARCIMENTO DO PARTICIPANTE

Este estudo é da iniciativa do investigador principal e, por isso, se solicita a sua participação sem uma compensação financeira para a sua execução, tal como também acontece com os co-investigadores. Os investigadores suportarão todos os custos inerentes aos posteriores contactos realizados, pelo que não haverá qualquer custo para o participante.

12. COMPENSAÇÃO DO CENTRO DE ESTUDO / INVESTIGADOR

Os Investigadores não receberão uma compensação financeira pelo seu trabalho na realização do estudo.

13. CONTACTOS

Se tiver questões sobre este estudo deve contactar:

Investigador	ANA RITA PIRES REIS GONÇALVES
Morada	RUA PROFESSOR JOÃO BARREIRA Nº8 6ºA
Telefone	915071939
Email	ANARITAPIRESRG@GMAIL.COM

Se tiver dúvidas relativas aos seus direitos como participante deste estudo, poderá contactar:

Presidente da Comissão de Ética da FMUC

Universidade de Coimbra • Faculdade de Medicina

Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-354 COIMBRA • PORTUGAL

Tel.: +351 239 857 708 (Ext. 542708) | Fax: +351 239 823 236

E-mail: comissaoetica@fmed.uc.pt | www.fmed.uc.pt

NÃO ASSINE O FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO A MENOS QUE TENHA TIDO A OPORTUNIDADE DE PERGUNTAR E TER RECEBIDO RESPOSTAS SATISFATÓRIAS A TODAS AS SUAS PERGUNTAS.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Título do Projeto de Investigação

Transplante Hepático Pediátrico em Portugal - Transição para Medicina de Adultos
--

Nome do Participante:

BI / CC:

Contactos:

Nome do Investigador:

No âmbito da realização do Projeto de Investigação acima mencionado, declaro que tomei conhecimento:

- do conteúdo informativo anexo a este formulário e aceito, de forma voluntária, participar neste estudo;
- da natureza, alcance, consequências, potenciais riscos e duração prevista do estudo, assim como do que é esperado da minha parte, enquanto participante;
- e compreendi as informações e esclarecimentos que me foram dados. Sei que a qualquer momento poderei colocar novas questões ao investigador responsável pelo estudo;
- que o investigador se compromete a prestar qualquer informação relevante que surja durante o estudo e que possa alterar a minha vontade de continuar a participar;
- e aceito cumprir o protocolo deste estudo. Comprometo-me ainda a informar o investigador de eventuais alterações do meu estado de saúde que possam ocorrer (*quando aplicável*);
- e autorizo a utilização e divulgação dos resultados do estudo para fins exclusivamente científicos e permito a divulgação desses resultados às autoridades competentes;
- que posso exercer o meu direito de retificação e/ou oposição, nos limites da Lei;
- que sou livre de desistir do estudo a qualquer momento, sem ter de justificar a minha decisão e sem sofrer qualquer penalização. Sei também que os dados recolhidos e tratados até a essa data serão mantidos;
- que o investigador tem o direito de decidir sobre a minha eventual saída prematura do estudo e se compromete a informar-me do respetivo motivo;
- que o estudo pode ser interrompido por decisão do investigador, do promotor ou das autoridades reguladoras.

Local e data:	Assinaturas
	Participante:
	Representante legal:
	Representante legal:
	Investigador (*):

(*) confirmo que expliquei ao participante acima mencionado a natureza, o alcance e os potenciais riscos do estudo acima mencionado.