



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JÚLIO GIL GONÇALVES PEREIRA

***EVOLUÇÃO DOS TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS
EM DUAS FASES DISTINTAS DO PROGRAMA DE
TRANSPLANTES DOS HUC***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LUÍS FILIPE FURTADO SOARES TOMÉ**

MARÇO 2012



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*EVOLUÇÃO DOS TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS EM
DUAS FASES DISTINTAS DO PROGRAMA DE
TRANSPLANTES DOS HUC*

Júlio Gil Gonçalves Pereira

Março 2012

Índice

Índice.....	1
Abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Keywords.....	5
Introdução.....	6
Objectivo.....	8
Material e Métodos.....	9
Resultados.....	12
Discussão.....	29
Conclusão.....	34
Bibliografia.....	36
Agradecimentos.....	39
Anexo.....	40

Abreviaturas

ALT – alanina aminotransferase

AST – aspartato aminotransferase

ATG – globulina anti-timócito

BT – bilirrubina total

CMV – citomegalovirus

EA – estenose de artéria hepática

FA – fosfatase alcalina

FHA – falência hepática fulminante

GGT – gama glutamil transpeptidase

GS – grupo sanguíneo

HBV – vírus de hepatite B

HCC – carcinoma hepatocelular

HCV – vírus de hepatite C

MMF – micofenolato de mofetil

OKT3 – muromonab-CD3

PAF – neuropatia paramiloidótica familiar

PNF – primary non-function

TAH – trombose de artéria hepática

TP – trombose de veia porta

TSH – trombose das veias supra-hepática

Evolução dos Transplantados Hepáticos em Duas Fases Distintas do Programa de Transplantes dos HUC

Júlio Pereira¹; Luís Tomé^{2, 3}; Augusta Cipriano⁴; Carlos Bento⁵; José Geraldes³; Fernando J. Oliveira^{2, 3}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

²Professor Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

³Unidade de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

⁴Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

⁵Serviço de Anestesiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

Resumo

A avaliação dos resultados de um programa de Transplantes hepáticos em dois momentos diferentes permite verificar áreas onde existem progressos e outras onde esses progressos não ocorreram.

Com esse propósito, comparam-se dois grupos de 75 doentes transplantados em 1992-96 (43 homens, idade média 39,2 anos sd 10,8) com outros tantos doentes transplantados em 2004-06 (47 homens, idade média 38,9 anos sd 12,6). Nos períodos citados foi transplantado um número equivalente de cirróticos (34,7% vs 29,3%, $p=0,60$) e de paramiloidóticos (46,7% vs 45,3%, $p=1,000$); houve um aumento nas intervenções por falência hepática aguda (4% vs 17,3%, $p=0,017$). Não houve aumento na taxa de transplantes sequenciais (7,7% vs 22,7% dos cirróticos, $p=0,289$).

As complicações têm frequência idêntica nos dois grupos. A necessidade de diálise pós-operatória foi de 17,3% vs 10,7%, ($p=0,364$); a ocorrência de rejeição aguda foi de 65,3% vs 52,0%, ($p=0,136$); uma rejeição crónica observou-se em 6,7% em ambos os grupos. Complicações vasculares observaram-se em 17,3% e 14,7% ($p=0,852$); complicações biliares em 49,3% e 42,7% ($p=0,561$). Infecções bacterianas detectaram-se em 66,7% e 53,3%,

($p=0,357$); houve uma maior frequência de infecções por CMV em 2004-06 (5,3% vs 18,7%, $p=0,028$) e uma maior taxa de infecções fúngicas em 1992-96 (29,3% vs 14,7%, $p=0,039$). As sobrevidas aos 5 anos para os cirróticos (65,4% vs 81,8%, $p=0,342$), paramiloidóticos (74,3% vs 94,1%, $p=0,055$) e transplantados por falência hepática fulminante (66,7% vs 69,2%, $p=0,620$) não apresentaram diferenças significativas, no entanto verificou-se um aumento significativo na sobrevida geral aos 5 anos em 2004-06 (69,3% vs 84,0%, $p=0,035$).

O acumular de experiência da equipa de Transplantação, apesar de não diminuir significativamente a frequência das complicações, resultou num aumento importante da sobrevida.

Abstract

Evolution in Liver Transplant Patients in two distinct phases of HUC's Transplant Program

The evaluation of the outcome of a liver transplantation program at two different times allows you to check areas where there's been progress as well as others where this progress has not occurred.

With that in mind, we compared a group of 75 patients transplanted in 1992-96 (43 men, mean age 39.2 years sd 10.8) with the same number of transplant patients in 2004-06 (47 men, mean age 38,9 years sd 12,6). During the mentioned periods, it was transplanted an equal number of cirrhotic patients (34.7% vs 29.3%, $p = 0.60$) and patients with familial amyloid polyneuropathy (46.7% vs 45.3%, $p = 1.000$); there was an increase in interventions for acute liver failure (4% vs 17.3%, $p = 0.017$). There was no increase in the rate of domino transplants (7.7% vs 22.7% of cirrhotic patients, $p = 0.289$).

Complications occurred in identical proportions in both groups. The need for post-operative dialysis was 17.3% vs 10.7% ($p = 0.364$), the occurrence of acute rejection was 65.3% vs.

52.0% ($p = 0.136$), a chronic rejection was observed at 6.7% in both groups. Vascular complications were observed in 17.3% and 14.7% ($p = 0.852$) and biliary complications in 49.3% and 42.7% ($p = 0.561$). Bacterial infections were detected in 66.7% and 53.3% ($p = 0.357$); there was a higher frequency of CMV infections in 2004-06 (5.3% vs 18.7%, $p = 0.028$) and a higher rate of fungal infections in 1992-96 (29.3% vs 14.7%, $p = 0.039$). The 5-year survival for patients with cirrhosis (65.4% vs 81.8%, $p = 0.342$), with familial amyloid polyneuropathy (74.3% vs 94.1%, $p = 0.055$) and transplanted for fulminant hepatic failure (66.7% vs 69.2%, $p = 0.620$) showed no significant differences, however there was a significant increase in overall 5-year survival in 2004-06 (69.3% vs 84.0%, $p = 0.035$).

The accumulated experience of the transplantation team, although not significantly decreasing the frequency of complications, resulted in a significant increase in survival.

Keywords: Liver Transplantation; Liver Transplantation/mortality; Survival Analysis; Graft Rejection; Postoperative complications; Treatment Outcome; Liver Diseases

Introdução

A transplantação hepática evoluiu de um procedimento experimental para o tratamento de eleição de várias doenças hepáticas terminais.

As taxas de sobrevivência têm tido resultados bastante satisfatórios, aproximadamente 85% ao primeiro ano e 75% ao quinto ano (Verdonk et al, 2007).

São várias as indicações para transplante hepático. A cirrose alcoólica é uma causa frequente (20% dos transplantes hepáticos na Europa), situação na qual se exige abstinência de pelo menos 6 meses (importante na medida em que pode haver melhoria do estado clínico, eliminando a necessidade de transplante) e tratamento activo da dependência (Southern e Davies, 2002). A hepatite C é a indicação mais comum de transplantação a nível mundial, sendo que 80-90% tornar-se-ão portadores crónicos com 20% a desenvolver cirrose (Southern e Davies, 2002). A transplantação por hepatite B tem tido resultados cada vez melhores nos últimos anos, graças ao surgimento de terapêutica antiviral, registando-se sobrevidas superiores a outras indicações para transplante (Verdonk et al, 2007). A transplantação hepática na hepatite auto-imune apresenta geralmente um bom prognóstico (Southern e Davies, 2002). As doenças colestáticas têm registado sobrevidas positivas, nomeadamente a cirrose biliar primária, com sobrevivências de 80-90% aos 10 anos, e a colangite esclerosante primária, com sobrevivências de 89% aos 5 anos (Southern e Davies, 2002). Na falência hepática aguda é especialmente importante considerar o tempo de espera por um dador e a ameaça da falência multiorgânica e morte cerebral (Verdonk et al, 2007). Há várias indicações metabólicas para transplantação hepática, de salientar a doença de Wilson, hemocromatose, défice de alfa-1-antitripsina e a polineuropatia amiloidótica familiar (Southern e Davies, 2002). O carcinoma hepatocelular é também indicação quando não há alternativas terapêuticas, devendo-se seguir os Critérios de Milão (Mazzaferro et al, 2008); os tempos

longos de espera têm um papel negativo nos resultados finais, implicando normalmente estratégias para reduzir ou controlar o tumor (Verdonk et al, 2007).

A falência do enxerto e conseqüente retransplante também representa uma fatia importante, sendo as causas precoces mais frequentes o PNF e a trombose da artéria hepática e causas tardias as complicações biliares e hepatite C recorrente (Verdonk et al, 2007).

A colocação de doentes na lista de espera deverá ser feita quando houver menos de 90% de probabilidade de sobrevivência passado um ano e o transplante deverá aumentar a sobrevida e qualidade de vida (Keeffe, 2001).

A falta de dadores resultou na expansão de critérios na sua selecção, sendo actualmente comum o uso de fígados com algum nível de esteatose, de dadores mais velhos ou com doenças transmissíveis (Keeffe, 2001) ou oncológica ou com estadia prolongada em unidades de cuidados intensivos, bem como o desenvolvimento de novas técnicas como transplantes parciais, de dador vivo ou morto (Verdonk et al, 2007).

O transplante hepático não seria possível sem os avanços na imunossupressão, conseguindo-se baixar as taxas de rejeição aguda para valores na ordem dos 18% e de rejeição crónica para 5% (Verdonk et al, 2007).

São várias as complicações que podem surgir após o transplante, de salientar a PNF, a trombose da artéria hepática, a rejeição celular, as complicações biliares (fugas e estenoses) e as infecções (Hay, 2008).

Objectivo

A evolução na área da Transplantação Hepática, acompanhada de uma maior experiência da equipa de Transplantação naturalmente ter-se-á reflectido nos doentes dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Com este trabalho, pretende-se comparar a evolução dos doentes transplantados em dois períodos distintos, nomeadamente os primeiros 75 transplantados (1992 a 1996) e 75 transplantados no período de 2004 a 2006, no Serviço de Transplantação Hepática dos Hospitais Universitários de Coimbra. Pretende-se comparar as indicações para transplantação, as taxas de complicação e finalmente a sobrevida aos 5 anos.

Materiais e Métodos

Este trabalho foi realizado através da análise de Processos Clínicos de doentes transplantados hepáticos nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Foram analisados os primeiros 75 doentes transplantados no Serviço de Transplantação Hepática (1992 até 1996) e 75 doentes transplantados nos anos 2004 até 2006. Trata-se de uma análise retrospectiva, na qual foram recolhidos diversos dados sobre a evolução do Transplante.

Foi utilizado o programa FileMaker Pro 9.0v3 (Copyright 1984-2007 FileMaker, Inc. All Rights Reserved) na criação da base de dados e no registo dos dados utilizados.

Foram criadas 4 folhas que no seu conjunto dizem respeito a um único doente. Está um exemplo do formulário no Anexo 1.

Na primeira folha, são registados a identificação do doente, dados pré-transplante, indicação para transplante e dados relacionados a cirurgia. Na identificação, são registados o nome, número do processo, data de nascimento, grupo sanguíneo e sexo. Nos dados pré-transplante, são recolhidos serologias para os vírus CMV, HBV e HCV. Na indicação para transplante, criou-se uma lista com o conjunto de etiologias mais frequentemente associadas a transplantação hepática, havendo uma caixa de preenchimento livre para etiologias que não figurem nas escolhas predefinidas. Há também uma caixa onde se poderá adicionar qualquer informação relevante sobre o doente em questão. Nos dados relacionados com a cirurgia, são recolhidos o número de transplantes hepáticos a que o doente foi submetido (se mais do que um, assinala-se a caixa disponível para retransplantados), a data do transplante, o grupo sanguíneo do dador (e conseqüente compatibilidade com o receptor), o tempo de isquemia fria, o tipo de anastomose biliar realizada, se foi utilizado tubo de Kehr, se o transplante esteve envolvido em programa de transplantação sequencial (ou seja, se o dador era previamente saudável, se o dador apresentava doença metabólica de apresentação tardia,

como é o caso da polineuropatia amiloidótica familiar, ou se o próprio receptor cedia o seu fígado caso padecesse de doença metabólica de apresentação tardia) (Tomé et al, 2001) e se houvesse transplantação de dois ou mais órgãos simultânea.

Na segunda folha, são registadas complicações do transplante. São registados os valores de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamil transpeptidase, fosfatase alcalina e bilirrubina total mais elevados (e correspondentes dias) na primeira semana após o transplante, se o doente teve necessidade de diálise após o transplante (incluindo a data e a duração), a ocorrência de rejeições celulares agudas (incluindo a data, o grau e se foram tratadas com OKT3) e crónicas (incluindo a data e se foram tratadas com ATG), a ocorrência de complicações vasculares, nomeadamente a trombose da artéria hepática, a estenose da artéria hepática, a trombose da veia porta e a trombose de veias supra-hepáticas, e a ocorrência de complicações biliares, nomeadamente a estenose das vias biliares, fugas biliares, complicações aquando da remoção do tubo de Kehr, introdução de próteses biliares e re-intervenções cirúrgicas dirigidas à reconstrução das vias biliares. De todas as complicações são registadas a data e existe um campo onde se poderá preencher qualquer dado importante sobre cada acontecimento.

A terceira folha é dirigida a eventos infecciosos. Existe uma lista de infecções onde se pode assinalar o local da infecção (incisão cirúrgica, peritonite, abscesso intra-hepático, colangite, infecção respiratória, infecção do tracto urinário, bacteriémia e diarreia), a data, o gérmem invasor e adicionar qualquer informação relevante no campo de preenchimento à frente. Há também campos onde se podem registar a ocorrência de infecção por CMV e por fungos, juntamente com a data e qualquer comentário relevante. Existe também uma caixa de preenchimento livre no final da página, para qualquer informação relevante.

Na quarta e última página, figuram os dados mais recentes dos transplantados. São registadas as últimas análises sanguíneas realizadas pelo doente (hemoglobina, leucócitos, plaquetas,

creatinina, glicose, protrombinémia, albumina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamil transpeptidase, fosfatase alcalina e bilirrubina total) e a última medicação imunossupressora (princípio activo e dose) que estava a ser seguida. É também registado se o doente está vivo e, caso contrário, a data e causa da morte. Caso tenha falecido, há uma caixa que calcula automaticamente a sobrevida do doente. No final da página, encontram-se 10 caixas de preenchimento livre nas quais se poderá adicionar informações relevantes sobre o doente.

Para a análise estatística dos dados, recorreu-se ao programa SPSS Statistics 17.0 (Aug 23, 2008, Copyright 1993-2007 Polar Engineering and Consulting). Recorreu-se às opções Descriptives e Frequencies para realizar os estudos descritivos das variáveis quantitativas e qualitativas (ordinais e nominais), respectivamente. Para realização do estudo estatístico, utilizou-se o teste χ^2 para variáveis qualitativas nominais, o teste de U Mann-Whitney para variáveis quantitativas e qualitativas ordinais. Sempre que se verificou distribuição normal da variável quantitativa em estudo, recorreu-se ao teste t de student. Foi considerado significativo um valor p inferior a 0,05.

Resultados

A amostra está dividida em 2 grupos. O grupo A corresponde ao conjunto de doentes transplantados no período de 1992 a 1996, ao passo que o grupo B corresponde ao conjunto de doentes transplantados no período de 2004 a 2006.

Grupo A – 1992 a 1996

1. O grupo A é composto por 75 indivíduos. A maioria da população era do sexo masculino (57,3%). Apresentava idade aquando do primeiro transplante de 39,19 anos (desvio-padrão = 10,831, mínima 17, máxima 58). Em termos de grupo sanguíneo, 45,3% da população apresentava GS 0, 44,0% GS A, 8% GS B e 2,7% GS AB. 47 doentes eram seropositivos para CMV (17 desconhecidos), 10 eram seropositivos para HBV (1 desconhecido) e 6 eram seropositivos para HCV (4 desconhecidos).

2.1. A indicação para transplante organizou-se na seguinte proporção: 34,7% foram transplantados por Cirrose (9,3% Alcoólica, 6,7% infectados por HBV, 6,7% infectados por HCV, 4,0% Doença de Wilson, 5,3% Cirrose Biliar Primária, 1,3% Hemocromatose, 1,3% era cirrose criptogénicas), 46,7% por PAF, 4% por FHA, 1,3% por Síndrome de Budd-Chiari (no contexto de Doença Venoso-oclusiva), 4% por Colangite Esclerosante, 1,3% por Doença de Caroli e 6,7% por doenças raras (Doença Venoso-oclusiva, Carcinoma Hepatocelular em fígado normal e Metástases epiteliais com percentagens de 2,7%, 1,3% e 2,7%, respectivamente).

2.2. Em 9 transplantados (12%), estavam descritos tumores no fígado nativo. Em 5 casos verificou-se hepatocarcinoma em fígado cirrótico, em 2 casos tratava-se de metástases epiteliais, 1 caso apresentava hepatocarcinoma em fígado normal e no último detectou-se hiperplasia nodular focal com adenoma.

A distribuição encontra-se esquematizada no gráfico 1.

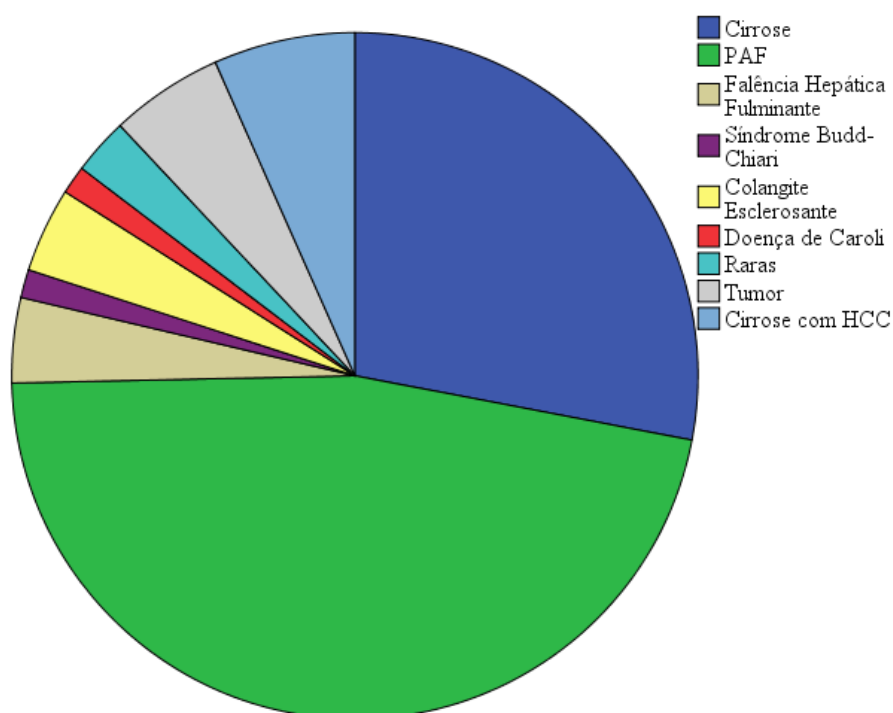


Gráfico 1 - Indicações para Transplante (1996-1992)

3. 66 doentes (88,0%) realizaram apenas um transplante, 8 (10,7%) realizaram 2 e apenas um (1,3%) realizaram 3, correspondendo a uma taxa de 12,0% para retransplante. Apenas dois doentes (2,7%) realizaram transplante duplo, ambos com PAF.

4.1. Relativamente ao primeiro transplante, registou-se uma taxa de compatibilidade de 92% (n=74).

4.2. O tempo de isquémia fria no primeiro transplante apresenta uma média de 550,59 minutos (desvio-padrão = 141,342, mínimo 315 e máximo 930). Registaram-se 6 doentes (8,0%) cujo tempo de isquémia fria ultrapassou os 720 minutos. O tipo de anastomose biliar mais utilizado foi a termino-terminal (62,7%), seguido pela latero-lateral (25,3%), pela hepático-jejunal (2,7%) e pela colédoco-coledocócica (1,3%) (em 4% dos casos não se fez anastomose biliar, n=72), tendo sido usado tubo de Kehr em 40 doentes (81,6% dos casos com informação disponível, n=49).

4.3. Em 93,3% dos casos, o transplante não foi inserido em nenhum programa de Transplantação Sequencial. Verificou-se que 2 doentes (7,7% dos cirróticos) foram sujeitos a

transplante sequencial. Apenas 2 paramiloidóticos doaram o fígado (5,7% dos paramiloidóticos).

5.1. Relativamente aos doentes que realizaram dois transplantes, registou-se uma taxa de compatibilidade de 71,4% no segundo transplante (n=7).

5.2. O tempo de isquémia fria no segundo transplante foi 513,38 minutos (desvio-padrão = 208,973, mínimo 305 e máximo 925). Foram usados apenas dois tipos de anastomose biliar, a termino-terminal (71,4%) e a latero-lateral (28,6%) (n=7), tendo sido usado tubo de Kehr em 100% dos casos (n=7). Apenas 1 doente recebeu um fígado de dador com PAF, sendo que os restantes não foram inseridos num programa de Transplantação Sequencial (n=3).

5.3. Apenas um doente realizou 3 transplantes. O dador do terceiro transplante era incompatível. O tempo de isquémia fria foi de 268 minutos. Foi utilizada anastomose termino-terminal e tubo de Kehr. O transplante não decorreu de nenhum programa de Transplantação Sequencial.

6.1. Relativamente às determinações bioquímicas realizadas na primeira semana após o transplante, os resultados figuram na tabela 1. Estão registados a mediana, o desvio-padrão, o mínimo e o máximo da análise (n=52).

	ALT	AST	GGT	FA	BT
Mediana	1074,5	1854,5	154,5	84,5	7,2
Desvio-padrão	1282,90	4753,14	135,17	65,56	4,655
Mínimo	131	126	40	50	1,6
Máximo	7372	29782	585	384	25,3

Tabela 1 - Valores analíticos da primeira semana (1992-1996)

6.2. Na tabela 2, encontra-se o dia da primeira semana pós-operatório no qual se registou o valor mais elevado de cada determinação bioquímica (n=52).

	0	1	2	3	4	5	6	7
ALT	32,0%	21,3%	13,3%	1,3%	0%	0%	0%	1,3%
AST	36,0%	25,3%	6,7%	1,3%	0%	0%	0%	0%
GGT	8,0%	0%	4,0%	8,0%	12,0%	12,0%	8,0%	17,3%
FA	18,7%	10,7%	4,0%	6,7%	9,3%	2,7%	6,7%	10,7%
BT	14,7%	4,0%	2,7%	2,7%	6,7%	4,0%	20,0%	14,7%

Tabela 2 - Dia no qual se registou o valor analítico mais elevado (2004-2006)

7. Em 17,3% dos transplantados, houve necessidade de realizar sessões de hemodiálise após o transplante.

8.1. Em 49 transplantados verificaram-se episódios de rejeição aguda (65,3%). Desses doentes, 20 tiveram episódio único de rejeição aguda, ao passo que 17 tiveram 2, 6 tiveram 3 e 6 tiveram 4. Registou-se que 14 doentes (28,6%) tiveram pelo menos um episódio de rejeição aguda severo, do qual apenas um foi tratado com OKT3.

8.2. Registaram episódios de rejeição crónica em 6,7% dos transplantados. Nenhum caso foi tratado utilizando o fármaco ATG.

9.1. Estão documentadas complicações vasculares em 13 transplantados (17,3%). Em 7 desses doentes ocorreu trombose da artéria hepática (46,2%), em 3 estenose da artéria hepática (23,1%), em 4 trombose da veia porta (30,8%) e em 2 trombose de veia supra-hepática (15,4%). Num doente ocorreu TAH e TP e noutra ocorreu TAH e TSH.

9.2. Em 37 transplantados ocorreram complicações biliares (49,3%). Em 5 doentes registou-se estenose biliar (13,5%), em 22 fuga biliar (59,5%), em 6 foi colocada prótese biliar (16,2%) e 10 tiveram de ser submetidos a nova intervenção cirúrgica para correcção de complicação biliar (27%).

10.1. Há registos de infecções bacterianas em 50 transplantados (66,7%, n=72). Desses doentes, em 8 casos verificou-se infecção da incisão cirúrgica (16%), em 8 peritonite (16%),

em 16 colangite (32%), em 24 infecção respiratória (48%), em 31 infecção urinária (62%) e em 21 bacteriemia (42%). Não se verificou nenhum caso de abscesso intra-hepático.

10.2. Documentaram-se infecções por CMV em 4 doentes (5,3% dos casos, n=72) e infecções fúngicas em 22 doentes (29,3% dos casos, n=72).

11.1. Os resultados das últimas análises efectuadas figuram na tabela 3. Na última coluna dessa tabela, encontra-se o número de doentes no qual se verificou uma determinação bioquímica de valor dentro dos limites normais (considerou-se normal um valor de hemoglobina superior a 12g/dl, de leucócitos entre os 4-10x10⁵/l, de plaquetas entre 150-400x10⁹/l, de creatinina até 1,2mg/dl, de glicemia até 100mg/dl, de protrombinemia entre 70-120%, de albumina entre 35-52mg/dl, de ALT até 45U/l, de AST até 35U/l, de FA até 150U/l, de GGT até 55U/l e de BT até 1,2mg/dl).

	Mínimo	Máximo	Mediana	Desvio-padrão	Normal
Hemoglobina	7,1	15,7	12,40	2,2	39 (52%)
Leucócitos	0,6	35,5	6,70	5,8	39 (52%)
Plaquetas	8,0	447,0	174,5	99,3	40 (53,3%)
Creatinina	0,66	9,50	1,20	1,5	36 (48%)
Glicemia	73	497	105,0	68,9	29 (38,7%)
Protrombinemia	23	111,6	83,0	22,3	46 (62,3%)
Albumina	15	51,0	39,0	8,0	48 (64%)
ALT	4	725	24,0	108,0	52 (69,3%)
AST	12	2147	30,0	266,1	45 (60%)
FA	32	837	121,0	118,1	48 (64%)
GGT	4	1444	64,0	201,1	33 (44%)
BT	0,2	37,9	1,0	7,2	41 (54,7%)

Tabela 3 - Valores analíticos da última consulta (1992-1996)

12. No conjunto dos doentes, de acordo com a medicação prescrita na última consulta (n=66), 54,7% toma ciclosporina, 14,7% tacrolimus, 37,3% prednisona, 22,7% MMF, 8,0% azatioprina e 6,7% sirolimus.

13.1. Ao fim de 5 anos, a percentagem de transplantados vivos era de 69,3%. A sobrevida acumulada encontra-se esquematizada no gráfico 2.

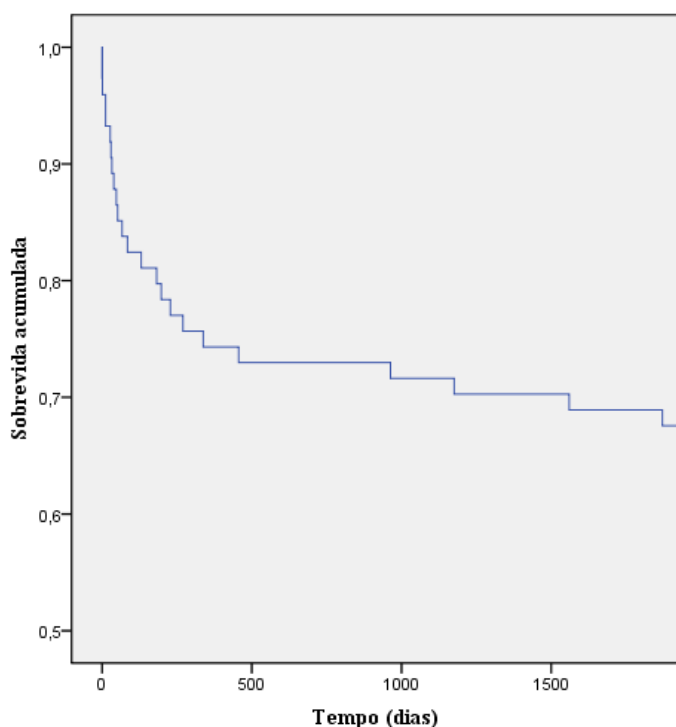


Gráfico 2 – Sobrevida geral aos 5 anos do Grupo 1992-1996

13.2. Aos 5 anos, a sobrevida era de 65,4% para os cirróticos, de 66,7% para os transplantados por FHA (apenas faleceu um doente após 52 dias) e de 74,3% para os paramiloidóticos transplantados. As sobrevidas acumuladas para a Cirrose e PAF estão descritas no gráfico 3.

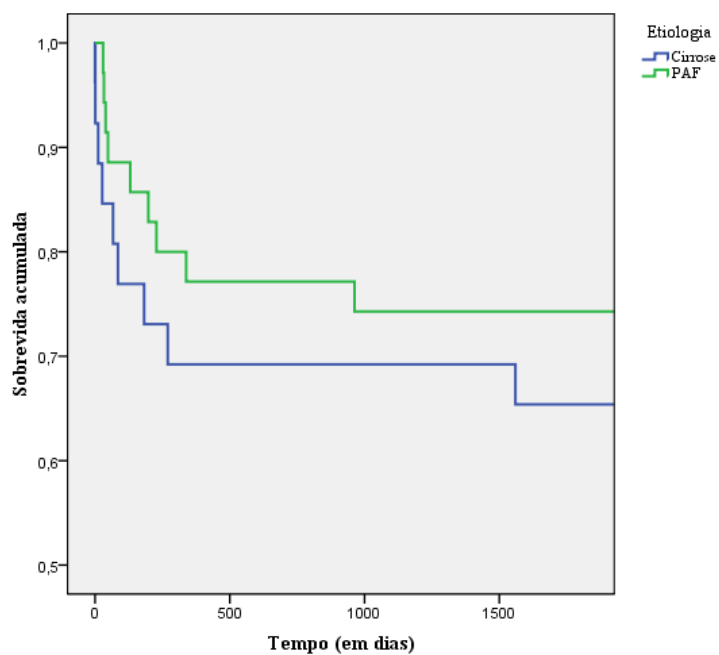


Gráfico 3 - Sobrevida aos 5 anos em cirróticos e paramiloidóticos do Grupo 1992-96

Grupo B – 2004 a 2006

1. O grupo B é composto por 75 indivíduos, dos quais a maioria era do sexo masculino (62,7%). A idade aquando do primeiro transplante era de 38,95 anos (desvio-padrão = 12,65, mínima 18, máxima 64). A distribuição dos grupos sanguíneos organizava-se do seguinte modo: 24,0% da população apresentava GS 0, 58,7% GS A, 16,0% GS B e 1,3% GS AB. A serologia para CMV era positiva em 55 doentes (4 desconhecidos), para HBV em 5 doentes (1 desconhecido) e para HCV em 7 doentes (1 desconhecido).

2.1. A frequência das várias etiologias apresentou a seguinte distribuição: 29,3% foram transplantados por Cirrose (12,0% Alcoólica, 1,3% infectados por HBV, 9,3% infectados por HCV, 1,3% Doença de Wilson, 1,3% Cirrose Biliar Primária, 2,7% Auto-imune, 1,3% era cirrose criptogénica), 45,3% por PAF, 17,3% por FHA, 5,3% por Colangite Esclerosante, 1,3 por Hiperossalúria primária tipo I e 1,3% por Doença Poliquística Renal.

2.2. Transplantaram-se carcinomas hepatocelulares em fígados cirróticos em 5 doentes (22,7% dos cirróticos transplantados), correspondendo a 6,7% da totalidade dos transplantados.

As várias indicações estão distribuídas no gráfico 4.

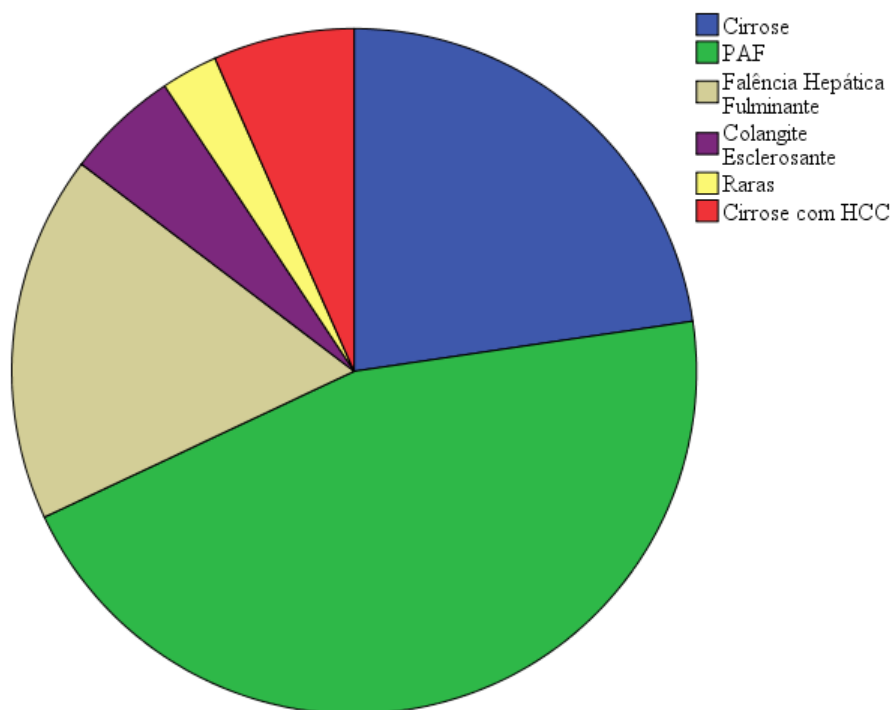


Gráfico 4 - Indicações para Transplante (2004-2006)

3. No total, 10 doentes foram retransplantados (13,3% dos casos), dos quais 9 (12%) realizaram 2 transplantes e apenas 1 (1,3%) realizou 3. Apenas um doente (1,3%) realizou transplante duplo, por Hiperoxalúria primária tipo I.

4.1. No que toca aos dados relativos ao primeiro transplante, registou-se uma taxa de compatibilidade de 76,0% (n=73).

4.2. No tempo de isquémia fria do primeiro transplante registou-se uma média de 489,66 minutos (desvio-padrão = 122,095, mínimo 135 e máximo 973). Estão descritos apenas 2 doentes (2,7%) com tempo de isquémia fria superior a 720. Os tipos de anastomose biliar utilizados foram a termino-terminal (13,3%), a latero-lateral (80,0%) e a hepaticojejunoostomia (1,3%) (em 5,3% dos casos não se realizou anastomose biliar), tendo sido usado tubo de Kehr em 7 casos (9,3%).

4.3. 68,0% dos casos não foram inseridos em nenhum programa de Transplantação Sequencial. Registaram-se transplantes sequenciais em 5 doentes (22,7% dos cirróticos). 19 paramiloidóticos doaram o fígado, que corresponde a 55,9% de todos os PAFs transplantados.

- 5.1. Os dados relativos ao segundo transplante revelam taxas de compatibilidade de 70%.
- 5.2. Registou-se um tempo de isquémia fria no segundo transplante em média de 386,40 minutos (desvio-padrão = 119,379, mínimo 203 e máximo 560). Dos tipos de anastomose biliar utilizados, recorreu-se a termino-terminal em 10,0% dos casos, a latero-lateral em 50,0% e a hepático-jejunosomia em 20,0% (n=8), tendo sido usado tubo de Kehr em 50% dos casos (n=8). Registou-se que 20% se trataram de transplantes sequenciais e que o restante não se inseriu em programa de Transplantação Sequencial.
- 5.3. Apenas um doente foi submetido a 3 transplantes. O dador do terceiro transplante era compatível. O tempo de isquémia fria foi de 383 minutos, tendo-se recorrido a anastomose termino-terminal e tubo de Kehr. O transplante não decorreu de nenhum programa de Transplantação Sequencial.
- 6.1. Relativamente às determinações bioquímicas realizadas na primeira semana após o transplante, os resultados figuram na tabela 4. Estão registados a mediana, o desvio-padrão, o mínimo e o máximo da análise (n=68).

	ALT	AST	GGT	FA	BT
Mediana	1790,5	1905,5	349,5	171,5	5,15
Desvio-padrão	1876,04	4004,56	417,64	157,45	6,52
Mínimo	270	361	44	47	1,0
Máximo	12000	25660	2021	875	34,0

Tabela 4 - Valores analíticos da primeira semana (2004-2006)

- 6.2. Na tabela 5, encontra-se o dia da primeira semana no qual se registou o valor mais elevado de cada determinação bioquímica (n=68).

	0	1	2	3	4	5	6	7
ALT	46,7%	21,3%	18,7%	1,3%	0%	0%	0%	2,7%
AST	60,0%	24,0%	1,3%	2,7%	0%	0%	0%	2,7%
GGT	4,0%	0%	5,3%	8,0%	17,3%	14,7%	12,0%	29,3%
FA	4,0%	2,7%	9,3%	14,7%	9,3%	9,3%	6,7%	34,7%
BT	22,7%	9,3%	4,0%	8,0%	6,7%	10,7%	9,3%	20,0%

Tabela 5 - Dia no qual se registou o valor analítico mais elevado (2004-2006)

7. Verificou-se necessidade de hemodiálise em 10,7% dos transplantados (n=74).

8.1. Registaram-se episódios de rejeição aguda em 39 doentes (52,0%). Desses doentes, 23 tiveram episódio único de rejeição aguda, 9 tiveram 2, 4 tiveram 3, 2 tiveram 4 e 1 tiveram 5. Na totalidade dos episódios, verificou-se que em 2 doentes (5,1%) ocorreram episódios severos de rejeição aguda, nenhum dos quais foi tratado com OKT3.

8.2. Verificaram-se episódios de rejeição crónica em apenas 6,7% dos transplantados, não se tendo recorrido ao fármaco ATG no seu tratamento.

9.1. Ocorreram complicações vasculares em 11 transplantados (14,7% dos casos, n=74). Em 3 desses doentes ocorreu trombose da artéria hepática (27,3%), em 5 estenose da artéria hepática (45,5%), em 2 trombose da veia porta (18,2%) e em 2 trombose de veia supra-hepática (18,2%). Num doente ocorreu EA e TP.

9.2. Em 32 transplantados verificaram-se complicações biliares (42,7% dos casos, n=74). Em 19 doentes registou-se estenose biliar (59,4%), em 12 fuga biliar (37,5%), em 17 foi colocada prótese biliar (53,1%) e 6 tiveram de ser submetidos a nova intervenção cirúrgica para correcção de complicação biliar (18,8%).

10.1. Há registos de infecções bacterianas em 40 transplantados (53,3% dos casos, n=74). As frequências das infecções distribuíram-se da seguinte forma: em 9 casos registou-se infecção da incisão cirúrgica (22,5%), em 8 peritonite (20,0%), em 2 abscesso intra-hepático (5,0%), em

10 colangite (25,0%), em 17 infecção respiratória (42,5%), em 18 infecção urinária (45,0%) e em 13 bacteriemia (32,5%).

10.2. Documentaram-se infecções por CMV em 14 doentes (18,7% dos casos, n=74) e infecções fúngicas em 11 doentes (14,7% dos casos, n=74).

11.1. Os resultados das últimas análises efectuadas figuram na tabela 6. Na última coluna dessa tabela, encontra-se o número de doentes no qual se verificou uma determinação bioquímica de valor dentro dos limites normais (considerou-se normal um valor de hemoglobina a partir de 12g/dl, de leucócitos entre os 4-10x10⁵/l, de plaquetas entre 150-400x10⁹/l, de creatinina até 1,2mg/dl, de glicemia até 100mg/dl, de protrombinemia entre 70-120%, de albumina entre 35-52mg/dl, de ALT até 45U/l, de AST até 35U/l, de FA até 150U/l, de GGT até 55U/l e de BT até 1,2mg/dl).

	Mínimo	Máximo	Mediana	Desvio-padrão	Normal
Hemoglobina	6,3	17,1	13,6	2,0	58 (77,3%)
Leucócitos	2,4	54,1	6,75	6,5	62 (82,7%)
Plaquetas	2,0	407,0	159,0	80,1	39 (52%)
Creatinina	0,60	3,40	1,0	0,4	55 (73,3%)
Glicemia	62	292	94,5	38,9	45 (60%)
Protrombinemia	15,0	125,0	82,5	20,7	57 (76%)
Albumina	9,0	51,0	43,0	6,8	62 (82,7%)
ALT	12	277	27,0	50,1	50 (66,7%)
AST	13	817	27,0	152,2	47 (62,7%)
FA	10	1038	79,0	186,4	57 (76%)
GGT	0,66	888,00	36,0	126,7	45 (60%)
BT	0,3	35,9	0,8	6,1	54 (72%)

Tabela 6 - Valores analíticos da última consulta (2004-2006)

12. No conjunto dos doentes, de acordo com a medicação prescrita na última consulta (n=69), 20,0% toma ciclosporina, 56,0% tacrolimus, 20,0% prednisona, 53,3% MMF, 8,0% azatioprina e 13,3% sirolimus.

13.1. Ao fim dos 5 anos, registou-se uma sobrevida de 84,0%. A sobrevida geral está descrita no gráfico 5.

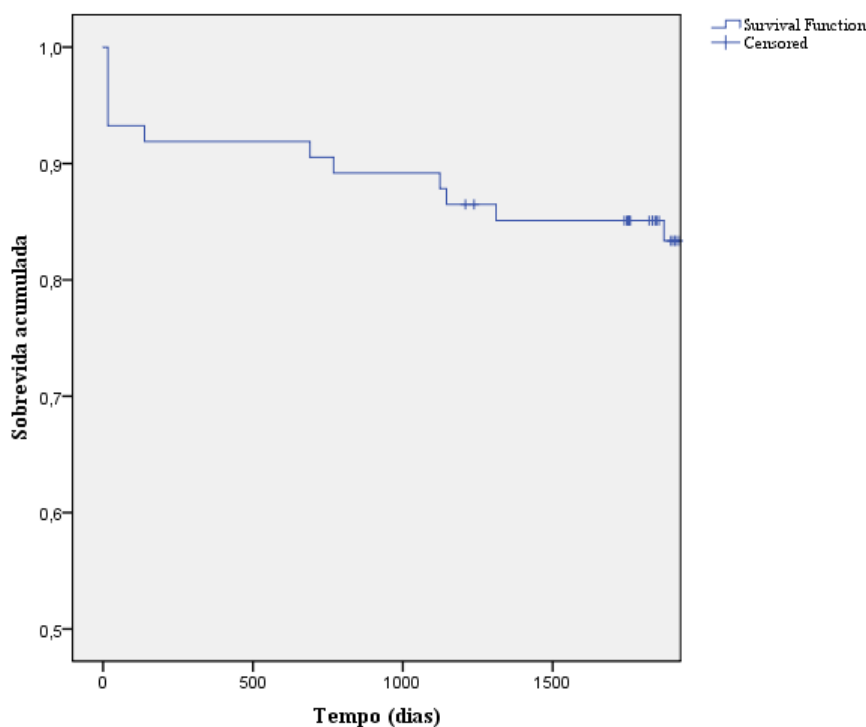


Gráfico 5 - Sobrevida geral aos 5 anos do Grupo de 2004-2006

13.2. A sobrevida aos 5 anos para os cirróticos foi de 81,8%, para os transplantados por FHA foi de 69,2% e para os paramiloidóticos foi de 94,1%. As sobrevidas acumuladas para a Cirrose, FHA e PAF estão descritas nos gráficos 6.

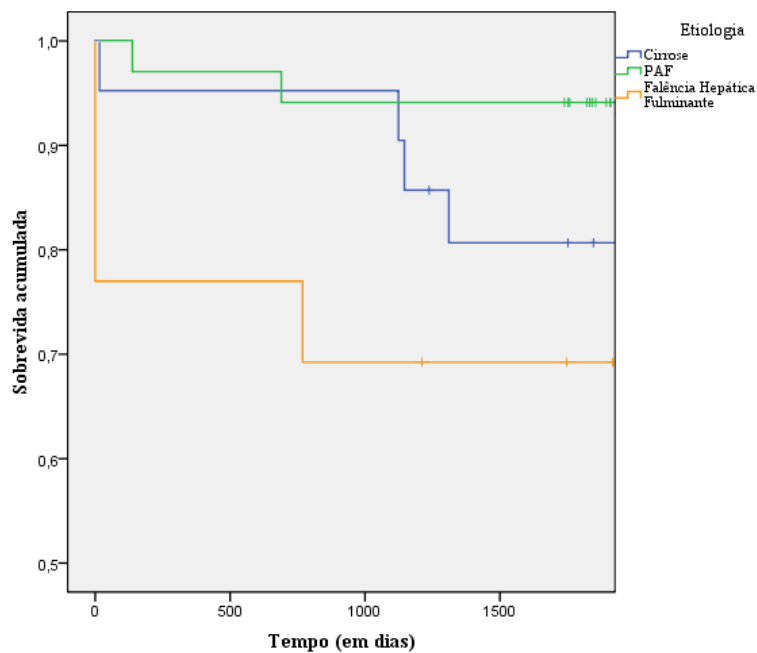


Gráfico 6 - Sobrevida aos 5 anos dos cirróticos, paramiloidóticos e transplantados por FHA do Grupo de 2004-2006

Comparação do Grupo A e B

1. Quanto à idade na altura do primeiro transplante não existe diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,562$). Não existe diferença estatisticamente significativa a nível do sexo dos transplantados em 1992-96 e 2004-06 ($p = 0,617$), nem na distribuição dos grupos sanguíneos dos transplantados ($p = 0,051$).

2. Não existe diferença estatisticamente significativa entre as serologias para CMV ($p=0,781$) dos transplantados em 1992-96 e 2004-06, para VHB ($p=0,276$) ou para VHC ($p=1,000$).

3. A frequência com que se transplantaram cirróticos ($p=0,600$) ou paramiloidóticos ($p=1,000$) em ambos os períodos era idêntica. A FHA foi uma indicação mais comum no segundo período ($p=0,017$).

4.1. A compatibilidade dador-receptor é superior no Grupo de 1992-996 ($p=0,017$).

4.2. Há diferenças na taxa de uso do tubo Kehr, sendo inferior em 2004-2006 ($p<0,001$). Não houve diferença entre as taxas de hepaticojejunostomias entre os dois grupos ($p=0,972$).

4.3. O tempo de isquémia fria foi superior em 1992-1996 ($p=0,011$).

4.4. A realização de transplantes sequenciais foi idêntica ($p=0,289$). Registou-se diferença significativa a nível das taxas de transplantados PAF que doaram o fígado ($p<0,001$).

5. Os valores máximos de ALT ($p<0,001$), de GGT ($p<0,001$), e de FA ($p<0,001$) observados na primeira semana são diferentes, o que não aconteceu para AST ($p=0,162$) ou para BT ($p=0,253$).

6. Não existe diferença estatisticamente significativa nas taxas de diálise após o transplante dos transplantados em 1992-96 e 2004-06, ($p=0,364$).

7.1. Não existe diferença estatisticamente significativa na taxa de rejeições agudas dos transplantados em 1992-96 e 2004-06, ($p=0,136$), mas houve uma diferença quanto à frequência de rejeições agudas severas, ($p=0,011$). Não se verificou diferença significativa na taxa de tratamento com OKT3, ($p=1,000$).

7.2. Não existe diferença estatisticamente significativa nas taxas de rejeição crónica dos transplantados em 1992-96 e 2004-06, ($p=1,000$).

8. Não existe diferença estatisticamente significativa na frequência de complicações vasculares nos transplantados em 1992-96 e 2004, ($p=0,852$). Não houve diferença nas taxas de trombose da artéria hepática ($p=0,597$) ou de estenose da artéria hepática ($p=0,469$), de trombose da veia porta ($p=0,813$) ou de trombose das veias supra-hepáticas ($p=1,000$).

9. Não existe diferença nas taxas de complicações biliares nos transplantados em 1992-96 e 2004-06, ($p=0,561$). Houve contudo mais estenoses biliares ($p<0,001$) e colocação mais frequente de prótese biliar ($p=0,003$) no Grupo de 2004-2006. Não se verificou diferença significativa nas frequências de fuga biliar ($p=0,115$) ou de intervenção cirúrgica para reparação biliar ($p=0,599$).

10.1. Não existe diferença estatisticamente significativa nas taxas de infecções bacterianas nos transplantados em 1992-96 e 2004-06, ($p=0,357$). Não se verificou diferença significativa a nível das taxas de infecção da ferida cirúrgica ($p=0,690$), de peritonite ($p=0,829$), de abscesso

intra-hepático ($p=0,379$), de colangite ($p=0,621$), de infecção respiratória ($p=0,758$), de infecção urinária ($p=0,163$) ou de bacteriemia ($p=0,481$).

10.2. Verificou-se uma diferença significativa relativamente à infecção por CMV após o transplante ($p=0,028$) e de infecções fúngicas nos transplantados em 1992-96 e 2004-06 ($p=0,039$).

11. Verificou-se uma diferença significativa nos valores médios de hemoglobina ($p<0,001$), de creatinina ($p<0,001$), de albumina ($p<0,001$), de glicemia ($p=0,003$) e de FA ($p=0,002$). Não se registou diferença significativa nos valores médios de leucócitos ($p=0,339$), de plaquetas ($p=0,571$), de protrombinemia ($p=0,833$), de ALT ($p=0,281$), de AST ($p=0,576$), de GGT ($p=0,155$) e de BT ($p=0,117$).

12. Havia diferenças significativas no número de doentes que tomavam ciclosporina ($p<0,001$), tacrolimus ($p<0,001$), de prednisona ($p=0,017$), de MMF ($p<0,001$) e de azatioprina ($p=0,032$). Não se verificou diferença significativa na toma de sirolimus ($p=0,315$).

13. Registou-se diferença significativa a nível da sobrevida geral aos 5 anos ($p=0,035$). Não havia diferença significativa na sobrevida aos 5 anos nos cirróticos transplantados ($p=0,342$), nos paramiloidóticos transplantados ($p=0,055$) e nos transplantados por falência hepática fulminante ($p=0,620$).

Discussão

O transplante hepático é o tratamento com maior relevância na sobrevida e qualidade de vida em muitas doenças hepáticas.

Desde 1992 que se realizam transplantes hepáticos nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Seria expectável que o acumular de experiência aliado aos avanços na área de transplantação hepática, culminasse numa melhoria dos resultados no tratamento dos doentes no Serviço. No entanto, com o aumento da experiência do Serviço, é também natural que haja uma maior ambição na dificuldade dos casos abordados.

Comparando dois grupos de transplantados em fases distintas no Programa de transplantes dos HUC, nomeadamente os primeiros 75 transplantados do Serviço (que corresponde a período de tempo entre 1992 e 1996) e 75 transplantados no período de 2004 a 2006, pode-se determinar as áreas em que se verificaram evoluções e as áreas em que a experiência não originou melhores resultados.

1. Indicações para Transplante

Nos períodos citados foi transplantado um número equivalente de cirróticos (34,7% vs 29,3%, $p=0,600$) e de paramiloidóticos (46,7% vs 45,3%, $p=1,000$). As restantes indicações não apresentaram taxas com diferenças significativas, à excepção de um aumento registado nas intervenções por falência hepática aguda (4% vs 17,3%, $p=0,017$).

2. Transplante como procedimento cirúrgico

2.1. As taxas de compatibilidade são significativamente superiores no grupo de 1992-96 (92% vs 76%, $p=0,017$), situação que deriva da mais recente falta de dadores, acompanhada de uma maior necessidade de enxertos (Verdonk et al, 2007) e que comprova a ambição da equipa na

abordagem de doentes desafiantes, estando actualmente descritos resultados semelhantes entre transplantados ABO compatíveis e incompatíveis (Tanabe et al, 2010).

2.2. As taxas de uso de hepaticojejunostomias como anastomose biliar foram idênticas ($p=0,972$). A hepaticojejunostomia deve ser usada caso haja doença do tracto biliar pré-existente, disparidade no tamanho dos canais e comprimento insuficiente do ducto no receptor e nos primeiros anos de transplantes de dadores vivos era o método preferido (Wojcicki et al, 2008). O aumento da experiência cirúrgica e a ênfase na preservação dos vasos levou a que se pudesse recorrer preferencialmente à anastomose entre ductos biliares (Wojcicki et al, 2008). Também há registos de que a mortalidade associada a fuga biliar é superior quando usada a hepaticojejunostomia, dado que está relacionado com a disrupção de uma anastomose gastrointestinal (Seiler, 1999).

2.3. O tubo Kehr apresenta vantagens na monitorização da produção de bÍlis como parâmetro da função do fÍgado e no acesso fácil a exames radiográficos, podendo ter um efeito protector contra estenoses biliares (Riediger et al, 2010). O grupo de 2004-06 apresentou taxas inferiores de uso de tubo Kehr (53,3% vs 9,3%, $p<0,001$), um procedimento que se revela adequado dado que estudos recentes demonstram que o aumento do risco de fuga biliar, peritonite, colangite, obstrução biliar e migração supera os potenciais benefícios (Riediger et al, 2010), estando descrito como factor de risco para futura complicação biliar (Qian et al, 2004).

2.4. O tempo de isquémia fria é também significativamente inferior no período de 2004-06 ($M=550,59$; $DP=141,342$ vs $M=489,66$; $DP=122,095$, $p=0,011$), resultado que demonstra o aumento de eficácia ao abordar o transplante como procedimento cirúrgico. O tempo de isquémia fria apenas está associado a risco de mortalidade aumentado se ultrapassado o cut-off de 720 minutos (Adam et al, 2000) e é um forte preditor de colangiopatia isquémica se superior a 480 minutos (Foley et al, 2011).

2.5. Não houve aumento na taxa de transplantes sequenciais (7,7% vs 22,7% dos cirróticos, $p=0,289$), um procedimento no qual se coloca um fígado PAF em doentes cirróticos e que constitui uma resposta à falta de dadores, com bons resultados a curto-prazo (Furtado, 2003).

3. Complicações

Relativamente às taxas de complicações, concluiu-se que, apesar do aumento da experiência da equipa e dos avanços a nível do procedimento cirúrgico, imunossupressão e profilaxia antibiótica, não há diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

3.1. A lesão renal aguda após o transplante de fígado é frequente, necessitando de terapia de substituição renal em 8-17% dos casos e aumentando o risco de morte e de desenvolvimento de insuficiência renal crónica (Lewandowska e Matuszkiewicz-Rowinska, 2011). Neste estudo, a necessidade de diálise pós-operatória foi de 17,3% vs 10,7%, ($p=0,364$), uma diferença não significativa entre os dois grupos e idêntica aos resultados de outros centros (Lewandowska e Matuszkiewicz-Rowinska,2011). De acordo com Iglesias et al (2010), doentes no qual se verificou um declínio na função renal enquanto espera pelo transplante, poderá ser um factor protector, pelo que seria interessante em estudos futuros analisar a função renal pré-transplante para estudar essa relação.

3.2. O estudo estatístico não revelou diferenças no número de doentes com episódios de rejeição aguda (65,3% vs 52,0%, $p=0,136$), no entanto documentou-se uma menor taxa de rejeições agudas severas no grupo 2004-06 (28,6% vs 5,1%, $p=0,011$), possivelmente relacionado com os avanços na área da imunossupressão e com o aumento da experiência da equipa na abordagem de melhores combinações farmacológicas imunossupressoras. Actualmente, os inibidores da calcineurina continuam a ser fundamentais nos esquemas imunossupressores, no entanto, devido à elevada morbilidade, começa-se a procurar alternativas (Fung, 2005).

3.3. As complicações vasculares, situações associadas a elevada morbidade que podem requerer retransplantação (Porrett et al, 2009), são no geral são semelhantes (17,3% vs 14,7% $p=0,852$), sendo que, desses doentes, se registaram trombose da artéria hepática, a complicação vascular mais comum (Porrett et al, 2009), em 46,2% vs 59,4% ($p=0,597$), estenose da artéria hepática em 23,1% vs 45,5% ($p=0,469$), trombose da veia porta em 30,8% vs 18,2% ($p=0,813$) e trombose de veia supra-hepática em 15,4% vs 18,2% ($p=1,000$).

3.4. As taxas de complicações biliares variam entre 10 a 60% (Riediger et al, 2010). Neste estudo, as taxas de complicações biliares ocorreram em 49,3% dos doentes do grupo 1992-94 e em 42,7% dos doentes do grupo 2004-06, uma percentagem considerável de complicações, mas compreensível dada a elevada susceptibilidade do epitélio biliar à lesão isquémica (Verdonk et al, 2007). O estudo estatístico revelou não haver diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,561$). No entanto, verificou-se uma diferença significativa a nível da ocorrência de estenose biliar (13,5% vs 59,4%, $p<0,001$) e da colocação de prótese biliar (16,2% vs 53,1%, $p=0,003$), com taxas superiores no grupo de 2004-06. Estas complicações biliares estão directamente relacionadas entre si na medida em que as estenoses podem ser corrigidas através da colocação de prótese por colangiopancreatografia retrógrada (Porrett et al, 2009; Seiler, 1999), sem efeitos na sobrevida do enxerto e do doente (Verdonk et al, 2007). O facto de se ter verificado maior número de estenoses biliares, intercorrências que resultam de vários factores como lesão de isquémia/reperfusão, insuficiência vascular e cicatrização fibrótica (Porrett et al, 2009), nos transplantados de 2004-2006, pode estar relacionado com o reduzido uso de tubo Kehr, dado que este previne a cicatrização da anastomose, estando associado a um menor número de estenoses biliares (Riediger et al, 2010).

3.5. As infecções bacterianas são a causa mais frequente de infecção no pós-transplante, especialmente no primeiro mês pós-operatório (Romero e Razonable, 2011). Não se

registaram diferenças significativas nas taxas de infecções bacterianas entre os dois grupos (66,7% vs 53,3%, $p=0,357$).

3.6. Quanto às infecções por CMV, registou-se uma taxa superior no grupo de 2004-2006 (5,3% vs 18,7% $p=0,028$), um resultado algo inesperado, dado o actual uso de profilaxia (Razonable, 2008). A justificação poderá passar pela actual maior sensibilidade na detecção dos antigénios do CMV ou pelo maior número de transplantes de fígados de dadores CMV-positivos em receptores CMV-negativos (Razonable, 2008). Infelizmente, da recolha de dados não constou a obtenção da serologia CMV dos dadores, pelo que poderá ser interessante em estudos futuros estudar esse facto.

3.7. A nível de infecções fúngicas, já se detectou uma maior taxa no grupo de 1992-96 (29,3% vs 14,7%, $p=0,039$), situação expectável dada a maior experiência da equipa na abordagem da profilaxia (Eschenauer et al, 2009). Segundo Eschenauer et al (2009), as práticas médicas e as técnicas cirúrgicas mais recentes estão associadas a menores taxas de infecções fúngicas.

4. Sobrevida

Quanto à sobrevida na cirrose, na PAF e na falência hepática fulminante, não se verificaram diferenças entre os grupos. No entanto, registou-se uma sobrevida geral aos 5 anos superior no grupo de 2004-06 ($p=0,035$), um dado que complementa a premissa inicialmente prevista. O desenvolver de técnicas cirúrgicas, os avanços na imunossupressão e especialmente o acumular de experiência da equipa na abordagem do doente transplantado têm influência na sobrevida, tendo havido uma evolução da sobrevida de 69,3% (Grupo de 1992-96) para 84,0% (Grupo de 2004-06), ou seja, uma sobrevida superior ou pelo menos semelhante às sobrevidas registadas a nível europeu (European Liver Transplant Registry. 2010).

5. Estudos Futuros

Em estudos futuros, seria interessante prosseguir a análise dos mesmos doentes de um modo mais prolongado, analisando a sobrevida dos dois grupos aos 10 anos, para procurar melhorias nesta área a longo prazo.

A base de dados usada no presente estudo comprovou ser um método de preenchimento fácil, rápido e prático para o registo dos dados mais importantes dos transplantados, revelando-se um método útil para o armazenamento e informatização dos dados dos doentes do serviço. Caso seja usado de forma sistemática, terá uma utilidade inestimável em estudos estatísticos futuros semelhantes ao presente, especialmente com um maior número de indivíduos e ao longo de um período de tempo superior.

Conclusões

Em conclusão, a comparação entre doentes transplantados em períodos distintos no Programa de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra veio constatar os seguintes resultados:

- Não se verificaram diferenças entre as indicações para transplante nos dois grupos, à excepção de um aumento da taxa de transplantados por falência hepática fulminante em 2004-06 (4% vs 17,3%, $p=0,017$);

- As complicações têm frequência idêntica nos dois grupos. A necessidade de diálise pós-operatória foi de 17,3% vs 10,7%, ($p=0,364$); a ocorrência de rejeição aguda foi de 65,3% vs 52,0%, ($p=0,136$); uma rejeição crónica observou-se em 6,7% em ambos os grupos. Complicações vasculares observaram-se em 17,3% e 14,7% ($p=0,852$); complicações biliares em 49,3% e 42,7% ($p=0,561$). Infecções bacterianas detectaram-se em 66,7% e 53,3%, ($p=0,357$); houve uma maior frequência de infecções por CMV em 2004-06 (5,3% vs 18,7%, $p=0,028$) e uma maior taxa de infecções fúngicas em 1992-96 (29,3% vs 14,7%, $p=0,039$).

- A sobrevida aos 5 anos para os cirróticos (65,4% vs 81,8%, $p=0,342$), paramiloidóticos (74,3% vs 94,1%, $p=0,055$) e transplantados por falência hepática fulminante (66,7% vs 69,2%, $p=0,620$) não apresentaram diferenças significativas, no entanto verificou-se um aumento significativo na sobrevida geral aos 5 anos em 2004-06 (69,3% vs 84,0%, $p=0,035$).

Bibliografia

Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, O'Grady J, Pichlmayr R, Neuhaus P, Otte JB, Hoeckerstedt K, Bismuth H. (2000) Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet*. Aug 19;356(9230):621-7.

Eschenauer GA, Lam SW, Carver PL. (2009) Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. Aug;15(8):842-58.

European Liver Transplant Registry. 2010; disponível em: <http://www.eltr.org>. Acedido a 11 de Fevereiro, 2012

Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, D'Alessandro A. (2011) Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg*. Apr;253(4):817-25.

Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Egtesad B. (2005) Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl*. Mar;11(3):267-80.

Furtado AJ. (2003) Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience - hopes and realities. *Amyloid*. Aug;10 Suppl 1:84-7.

Hay JE (2008) Liver Transplantation. In: *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review, Third Edition* (Hauser SC, ed), pp431-436. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press.

Iglesias JI, DePalma JA, Levine JS. (2010) Risk factors for acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: the impact of changes in renal function while patients await transplantation. *BMC Nephrol*. Nov 8;11:30.

Keeffe EB. (2001) Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology*. 120(3):749-62.

- Lewandowska L, Matuszkiewicz-Rowinska J. (2011) Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant.* Jun 30;16(2):103-8.
- Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT, Schwartz ME, Yao FY, Marsh JW, Bhoori S, Lee SG. (2008) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 15(4):1001-7. Epub Jan 31.
- Porrett PM, Hsu J, Shaked A. (2009) Late surgical complications following liver transplantation. *Liver Transpl.* Nov;15 Suppl 2:S12-8.
- Qian YB, Liu CL, Lo CM, Fan ST. (2004) Risk factors for biliary complications after liver transplantation. *Arch Surg.* Oct;139(10):1101-5.
- Razonable RR. (2008) Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. *World J Gastroenterol.* Aug 21;14(31):4849-60.
- Riediger C, Müller MW, Michalski CW, Hüser N, Schuster T, Kleeff J, Friess H. (2010) T-Tube or no T-tube in the reconstruction of the biliary tract during orthotopic liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* Jun;16(6):705-17.
- Romero FA, Razonable RR. (2011) Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* Apr 27;3(4):83-92.
- Seiler CA (1999) The bile duct anastomosis in liver transplantation. *Dig Surg.*;16(2):102-6.
- Southern PB, Davies MH. (2002) Indication and assessment for liver transplantation. *Clin Med* 2(4):313-6.
- Tanabe M, Kawachi S, Obara H, Shinoda M, Hibi T, Kitagawa Y, Wakabayashi G, Shimazu M, Kitajima M. (2010) Current progress in ABO-incompatible liver transplantation. *Eur J Clin Invest.* Oct;40(10):943-9.
- Tomé L, Ferrão J, Furtado E, Gerales J, Mota O, Oliveira F, Perdigoto R, Viana J, Cipriano A, Furtado L. (2001) Sequential Liver Transplantation: 27 Cases in 25 Patients. *Transplant Proc.* Feb-Mar;33(1-2):1430-2.

Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. (2007) Liver transplantation: an update. *Neth J Med* 65(10):372-80.

Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. (2008) Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg.*;25(4):245-57. Epub 2008 Jul 15.

Agradecimentos

Esta Tese de Mestrado não poderia ter sido realizada sem a contribuição de várias pessoas, às quais gostaria de dirigir o meu agradecimento:

Em primeiro lugar, ao Exmo. Professor Doutor Luís Filipe Furtado Soares Tomé, pela disponibilidade manifestada para a orientação científica do trabalho e pela ajuda inestimável na realização do mesmo. O Professor é um dos leccionadores da faculdade que mais estimula os seus alunos, é indubitavelmente dos melhores mestres que tive durante a minha formação académica e será sempre um dos médicos que eu tenho em maior consideração.

Agradeço aos meus pais pelo financiamento monetário do trabalho e pelo investimento ao longo da minha formação.

Agradeço à Roberta pela imprescindível contribuição na realização do trabalho.

Agradeço também a Ana Maria, Mota, Zé Eduardo, Coelho, Lisete e Ana Raquel, que acabaram contribuindo mais do que certamente esperavam.

Agradeço à Dra. Maria Augusta Cipriano, a toda Unidade de Transplantação Hepática dos Hospitais da Universidade de Coimbra e aos restantes médicos, enfermeiros e profissionais de saúde que de alguma forma contribuíram para a realização do trabalho.

Anexo I

No anexo I encontra-se o formulário usado no preenchimento dos dados dos transplantados (4 páginas).

Data

Valor mais elevado na 1ª semana

ALT	AST	GGT	FA	BT
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Diálise post Op

Diálise Dt

Duração

Rej Aq	Hist	Data	Grau (L;M;S)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Número

Alguns severo OKT3

R.cró	Hist	Data
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ATG

Rej.comen

Data

Comentário

Vascul <input type="checkbox"/>	TAH <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	E. Art <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	T.porta <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	T. SH <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Data

Comentário

Biliar <input type="checkbox"/>	Est <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Fuga <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Rem.Kehr <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Protese <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Operado <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Data

--	--	--

Infecções Bacterianas

	Local	Data	Germen	Comentário
Incisão	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Peritonite	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Abcess IH	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colangite	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Respirat	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Urinar	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bacterie	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	Data	Comentário
CMV	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	Data	Comentário
Fungica	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Outros comentários

Vivo

Ultima revisão

Hb Gb Pla

Creat Glic Quick Alb

ALT AST FA GGT BT

Ciclosporina Tacrolimus Prednisona

MMF Azatioprina Sirolimus

Data Exitus Causa da morte

Sobrevida

Evolução

Exitus-Dt1

Última-Dt1

Com1

Com2

Com3

Com4

Com5

Com6

Com7

Com8

Com9

Com10