



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**

PAULO ALEXANDRE VEIGA DE OLIVEIRA

***TRANSPLANTE NA POLINEUROPATIA
AMILOIDÓTICA FAMILIAR ADQUIRIDA:
INDICAÇÃO OU CONTRA-INDICAÇÃO?***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DULCE HELENA SARAMAGO DIOGO CORTES
EMANUEL SAN BENTO FURTADO**

OUTUBRO/2014

**Transplante na Polineuropatia Amiloidótica Familiar Adquirida:
Indicação ou contra-indicação?**

Dissertação de acesso ao grau de Mestre em Medicina

Paulo Alexandre Veiga de Oliveira

2009016909

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

veigadeoliveira@hotmail.com

Orientador: Dulce Helena Saramago Diogo Cortes

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

dudiogo@gmail.com

Co-orientador: Emanuel San Bento Furtado

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

esbfurtado@gmail.com

RESUMO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar Adquirida é uma patologia iatrogénica, descrita após a introdução da técnica de transplante hepático sequencial. Atualmente, o único tratamento para frenar a evolução da doença é o retransplante hepático.

O principal objetivo deste trabalho é a análise do risco/benefício do retransplante, nomeadamente pela avaliação da morbimortalidade e qualidade de vida dos doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar Adquirida.

Para tal, procedeu-se à recolha e análise retrospectiva da informação contida nos processos clínicos dos doentes que desenvolveram clínica de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Adquirida no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, e particularmente dos que realizaram retransplante, dados esses referentes ao período entre Outubro de 1995 e Junho de 2014.

Verificou-se que para além de Polineuropatia Amiloidótica Familiar Adquirida apresentar um início muito mais precoce, também tem uma evolução muito mais rápida quando comparada com a verificada em doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar hereditária, o que questiona a utilização desses dados. A análise das complicações, morbimortalidade e evolução da qualidade de vida após o retransplante conclui que o mesmo é um procedimento seguro, obtendo os doentes um benefício claro.

Palavras-chave: Neuropatias amilóides; Doença iatrogénica; Transplantação hepática; Retransplantação; Qualidade de vida; Estudos retrospectivos.

ABSTRACT

The Acquired Familial Amyloidotic Polineuropathy is an iatrogenic disease and it was described after development of domino liver transplantation. At the moment, the only treatment to retard the progression of this disease is liver retransplantation.

The central purpose of this dissertation is an analysis of risk/benefit of Retransplantation, including the assessment of morbidity and quality of life of the patients with Acquired Familial Amyloidotic Polineuropathy.

To do this assessment, we proceeded to a retrospective collection and analysis of clinical records of patients with symptoms of Acquired Familial Amyloidotic Polineuropathy at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, between October 1995 and June 2014, particularly those who were submitted to retransplantation.

It was found Acquired Familial Amyloidotic Polineuropathy not only presents a much earlier onset, but it has also a faster development when compared with patients with Familial Amyloidotic Polineuropathy, facts that challenge the concept of the use of such grafts. The analysis of complications, morbidity and quality of life after retransplantation concludes that it is a safe procedure, where patients get a clear benefit.

Keywords: Amyloid Neuropathies; Iatrogenic Disease; Liver Transplantation; Retransplantation; Quality of Life; Retrospective Studies.

INTRODUÇÃO

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar Adquirida (PAFA) é uma patologia descrita após o desenvolvimento da técnica de transplante hepático sequencial (THS).¹⁻⁷ Este procedimento consiste na utilização de um enxerto proveniente de um doente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) submetido a transplante hepático (TH), que é utilizado sequencialmente num novo recetor.^{1,3-4,6-20,22-26}

Das várias amiloidoses sistémicas hereditárias conhecidas, a mais frequente é sem dúvida a PAF Tipo I,^{4,22-23,25,26} cujos fígados, apesar de estrutural e funcionalmente normais, produzem uma proteína anormal,^{1,3,6-19,21,24-26} uma variante da transtirretina (TTR) que resulta de mutações no gene TTR do cromossoma 18 (18q11.2-q12.1¹⁸), apresentando mais frequentemente uma substituição do aminoácido valina pela metionina no carbono 30 da TTR.^{6,8,11,13,15-18,20-23,25-26}

O THS foi iniciado a nível internacional nos Hospitais da Universidade de Coimbra em 1995,^{6,8,12-20,25-26} tendo como objetivo aumentar o *pool* de órgãos disponíveis para TH e reduzir o tempo em lista de espera.^{1-3,7-8,10,12-19,23-25} Os dadores são todos doentes sintomáticos, sobretudo em estadios iniciais da doença.²⁰⁻²² A seleção dos recetores para fígados paramiloidóticos teve como critério a esperança de vida, que não deveria ultrapassar a idade da manifestação dos sintomas na PAF.^{1-2,8-10,12-13,15-20,23,25-26} Obteve-se com todos os doentes propostos para THS o consentimento informado, tendo os mesmos sido notificados acerca não só dos riscos inerentes ao procedimento, mas também da possibilidade de desenvolverem uma doença iatrogénica a longo prazo.^{9-17,19}

Na PAF, a sintomatologia resulta do depósito progressivo da substância amiloide em todo o organismo, principalmente nos nervos periféricos, rim, coração e trato digestivo, caracterizada por disfunção sensitiva, motora e autonómica.^{1,3,4,6-20-26} Em Portugal, surgem

anualmente cerca de 50 novos casos,¹⁶ sendo uma doença endêmica não só no nosso país, mas também no Japão e na Suécia.^{6,13-15,17,20-23,25-26} A sua clínica torna-se evidente, em média, entre os 30 e 40 anos de idade^{6,8,11-12,16,20,23,25-26} (existindo mutações que condicionam aparecimento mais tardio^{11,20-26}) e, se não tratada, é fatal em 10 a 20 anos após o aparecimento dos sintomas.^{8,10,12-16,18,20-23,25-26}

Na PAFA, ao contrário do previsto inicialmente, a doença apresentou uma manifestação muito mais precoce;¹⁻⁷ o diagnóstico realiza-se de forma semelhante à PAF, que se baseia principalmente na clínica característica, em estudos neurofisiológicos, como a eletromiografia e estudos de condução nervosa periférica. A realização de biópsias de tecidos, nomeadamente de pele, do nervo sural, de tecido renal e biópsia rectal, também são exames de extrema importância diagnóstica.^{1-7,12} Atualmente, a única opção terapêutica para travar a progressão da doença é o retransplante hepático (ReTH), que deve ser considerado se cumprirem todas as indicações.^{3,5-7}

Esta investigação clínica retrospectiva, através da colheita e análise de vários parâmetros dos casos submetidos a THS e também a ReTH por PAFA, tem como objetivo averiguar o risco/benefício do ReTH, nomeadamente pela avaliação da morbimortalidade e qualidade de vida pós-operatória.

Como a literatura internacional é escassa acerca desta temática, e tendo em conta que os CHUC tratam um elevado número de casos, este trabalho poderá acrescentar informação importante para a existência de indicação ou não do ReTH em doentes com PAFA.

ABREVIATURAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral;

CHC – Carcinoma Hepatocelular;

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

DM – Diabetes Mellitus;

IC – Insuficiência Cardíaca;

IR – Insuficiência Renal;

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar;

PAFA - Polineuropatia Amiloidótica Familiar Adquirida;

PLF – *Poor Liver Function* (Função Pobre do Enxerto);

RCA – Rejeição Celular Aguda;

ReTH – Retransplante Hepático;

TH – Transplante hepático;

THS – Transplante Hepático Sequencial;

TIF: Tempo de Isquémia frio;

TIQ: Tempo de isquémia quente;

TTC: Tempo Total de Cirurgia;

TTI – Tempo Total de Isquémia;

TTR – Transtirretina;

UTHPA – Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos;

VBP – Via Biliar Principal;

VHB – Vírus da Hepatite B;

VHC – Vírus da Hepatite C.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo teve como base a informação clínica dos doentes que adquiriram PAF a partir de THS realizados nos CHUC. Deste grupo de estudo, analisaram-se particularmente os que realizaram um ReTH. A informação foi obtida através da consulta supervisionada dos processos clínicos, escritos e microfilmados, referentes ao período compreendido entre Outubro de 1995 e Junho de 2014, incidindo sobre parâmetros previamente selecionados.

Apenas foram incluídos doentes em que o fígado PAF foi o primeiro enxerto a ser transplantado.

Foram recolhidos dados em relação ao dador do enxerto, ao recetor, às características da PAFA e também às técnicas cirúrgicas e suas implicações.

Os parâmetros colhidos e analisados correspondentes ao dador do enxerto do THS e ReTH foram a idade e o género.

Em relação ao recetor do enxerto com PAF, foram investigados e tratados parâmetros gerais, como o género, o grupo sanguíneo ABO e fator Rh, antecedentes de consumo de álcool (> 20gr/dia – limite considerado excessivo pela Organização Mundial da Saúde) e/ou tabaco e antecedentes patológicos prévios ao transplante, nomeadamente a presença de DM e infeção por VHC (causas possíveis de neuropatia que devem ser excluídas). Analisaram-se também dados relativos a patologia associada e idade do recetor à data dos transplantes.

No presente trabalho, a fim de examinar a PAFA, caracterizou-se o início e o progresso da sintomatologia neuropática, listando-se todos os sintomas que os doentes apresentaram, de acordo com a escala de avaliação clínica da PAF adotada pelos CHUC.

Com o objetivo de avaliar a evolução da doença, foi realizada uma divisão por estadios, de acordo com a escala feita por *Coutinho et al. e citado por Adams D.*²⁴ para a PAF, avaliando-

se a sua duração pré-ReTH e evolução após ReTH. Investigou-se também o início de aparecimento de achados eletromiográficos característicos e diagnósticos de PAF.

Relativamente às intervenções cirúrgicas, foi possível apurar e comparar o tipo de técnica efetuada bem como o TTC – tempo decorrido desde a incisão na pele até ao encerramento abdominal; o TIF – tempo desde a clampagem da aorta na colheita até à remoção do enxerto do gelo para iniciar o implante; o TIQ – tempo decorrido desde a remoção do enxerto do gelo até à reperfusão do segundo vaso; e TTI - tempo desde a clampagem da aorta durante a colheita até à reperfusão da veia porta - nos THS e ReTH.

Foi realizada uma colheita de dados relativos às complicações ocorridas após ambos procedimentos cirúrgicos, atendendo a uma divisão previamente estabelecida entre as complicações ocorridas até 30 dias após os TH, e as que se verificaram após este período.

Dos dados do *follow-up*, avaliou-se a sobrevivência dos doentes após THS e ReTH, destacando a data e causa de morte, quando aplicável.

Foi realizada também uma pesquisa na literatura existente, utilizando alguns motores de busca, como o Medscape, PubMed e Uptodate, com uma lista pré-definida de palavras-chave em inglês. Os termos de pesquisa utilizados foram “Familial Amyloidotic Polineuropathy”, “Acquired FAP”, “Amyloidosis”, “Domino Liver transplantation” “Retransplantation”, “Treatments”, “Banff” e “Tafamidis”.

Com o intuito de compreender melhor a abordagem clínica e a realidade vivida pelos doentes com PAF, bem como entender todo o processo cirúrgico inerente a um TH, procedeu-se à observação de várias consultas de seguimento, à participação de um transplante hepático como observador e ainda a realização de visitas à UTHPA.

Tratamento estatístico

O tratamento dos dados foi realizado recorrendo ao *software* estatístico SPSS, versão 21. Em toda a análise estatística se considerou um nível de significância de 5%.

Para todas as variáveis quantitativas em estudo foi determinada a média e o desvio padrão.

Foi feita uma divisão da população em dois grupos - os que realizaram apenas THS e os que realizaram THS e ReTH – para comparar resultados em relação ao sexo, grupo sanguíneo e causa do transplante, efetuando-se o Teste exato de Fisher. Relativamente à comparação da idade do recetor à data dos transplantes foi realizado o teste t para amostras independentes. Para analisar o follow-up entre os estes dois grupos foi usado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, dado que os pressupostos para aplicação de um teste paramétrico não foram satisfeitos.

Para analisar a influência dos hábitos alcoólicos e/ou tabágicos e de antecedentes de DM e infeção por VHC no início da sintomatologia, dividiu-se novamente a população em doentes com antecedentes e doentes sem antecedentes, procedendo-se ao teste não paramétrico de Mann-Whitney, uma vez que as variáveis eram não-paramétricas.

Para verificar a existência de correlação entre duas variáveis quantitativas, nomeadamente, a idade do dador de enxerto e a idade do doente com o início da sintomatologia, foi determinado o coeficiente de correlação de Pearson e avaliada a sua significância, após constatar que as ambas as variáveis apresentavam uma distribuição normal.

De forma a analisar a dependência dos doentes submetidos a THS e dos doentes com THS e ReTH com o desenvolvimento dos sintomas da PAFA procedeu-se ao Teste Exato de Fisher.

Para verificar a existência de relevância estatística entre os TTC e TTI do THS e do ReTH foi usado o teste t para amostras independentes, e para analisar o TIF e TIQ dos

procedimentos cirúrgicos utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Aqui os grupos a comparar referem-se ao procedimento cirúrgico. Esta divisão de grupos esteve também presente analisar as diferenças estatísticas entre as complicações ocorridas após o THS e o ReTH e as reintervenções cirúrgicas realizadas, utilizando-se o Teste Exato de Fisher

RESULTADOS

De 1995 a 2008, foram realizados 81 THS nos CHUC. Neste estudo, foi possível o acesso aos registos clínicos de 75 doentes, dos quais foram excluídos 12 que realizaram ReTH por outros motivos que não a PAFA até 2 anos após o THS e 14 que morreram ou abandonaram o seguimento no mesmo intervalo de tempo, não adquirindo condições para desenvolvimento da patologia em estudo. Um caso foi excluído por já ter sido submetido a um TH previamente ao THS.

Dos restantes recetores (48), 28 (58,3%) doentes desenvolveram PAFA. Em nenhum dos casos havia qualquer tipo de neuropatia prévia.

Em 2011, iniciou-se a realização de ReTH aos casos que apresentaram indicação, isto é, aos portadores de PAFA sintomática que não apresentaram nenhuma contra-indicação à realização de um TH e que consentiram a execução do mesmo. Foram efetuados 10 (35,7% dos doentes com PAFA) procedimentos, até à data do estudo.

Dador de enxerto

Em relação ao dador de enxerto com PAF, a idade média ao THS foi de $35,5 \pm 7,9$ anos, com idade mínima de 24 anos e máxima de 55 anos. Em relação ao género, 50% eram homens e os restantes 50% eram do sexo feminino. Nos THS, 26 (92,9%) dadores eram isogrupais com o recetor, havendo 2 (7,1%) dadores compatíveis não-isogrupais.

Relativamente ao ReTH, todos órgãos eram de dador cadáver com coração a bater, todos isogrupais, tendo em média $58,7 \pm 6,5$ anos, com idade mínima de 52 anos e máxima de 68. Deste grupo, 70% eram do sexo masculino e 30% do sexo feminino. Em 70% dos casos, a morte

foi devida a AVC hemorrágico, 20 % por AVC isquémico e 10% morreram por traumatismo crânio-encefálico.

Recetor de enxerto

Dos 28 doentes que desenvolveram PAFA, 24 (85,7%) eram do sexo masculino, e 4 (14,3%) eram mulheres. No entanto, os 10 (100%) doentes submetidos ReTH eram todos do sexo masculino. O grupo sanguíneo mais frequente em ambos grupos de estudo foi A Rh+, constituindo 50% dos casos submetidos a THS e 80% dos doentes retransplantados.

No que diz respeito aos antecedentes de consumo etílico e/ou tabágico e de DM, os dois grupos de estudo não evidenciaram diferença estatística ($P=0,236$ e $P=1$ respetivamente).

Comparando-se os doentes com antecedentes etílicos e/ou tabágicos com os doentes sem os mesmos antecedentes, verificou-se que estes hábitos não contribuem para um início mais precoce da doença ($P=0,062$). O mesmo se procedeu para os antecedentes de DM, que não revelou igualmente um início mais rápido da PAFA ($P=0,683$).

Como a infeção pelo VHC pode cursar com neuropatia periférica,²⁷ devendo em todos os casos ser considerado um diagnóstico diferencial da PAFA, procedeu-se à verificação de relação estatística entre os doentes com Hepatite C e o início mais precoce da sintomatologia da PAFA, não se constatando qualquer relação nesta série ($P=0,322$).

A idade média dos recetores ao THS foi de $52,4 \pm 5,9$ anos, sendo a causa mais frequente deste transplante a cirrose etílica, constituindo 35,7% das causas (*Quadro 1*).

Em relação ao ReTH, a idade dos recetores foi em média de $62,8 \pm 6,96$ anos, com idade mínima de 55 anos e máxima de 70. Nestes doentes, 60% apresentaram cirrose etílica como patologia primária.

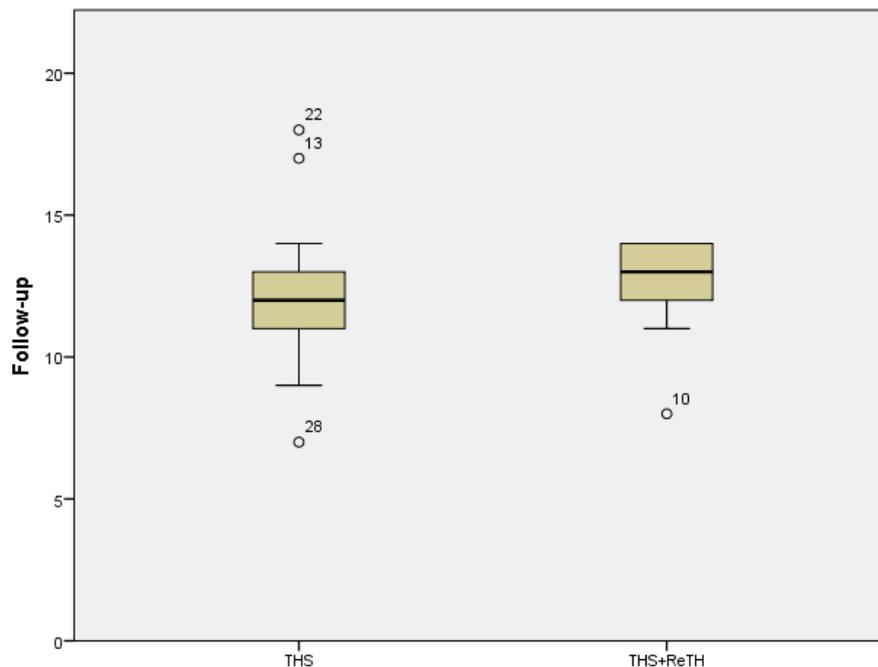
Quadro 1: Análise comparativa das variáveis dos recetores

	THS (n=28)		ReTH (n=10)		P-value
Sexo (%)	Masculino	85,7	Masculino	100	0,556
	Feminino	14,3	Feminino	0	
Grupo sanguíneo (%)	A+	50	A+	80	0,508
	O+	32,1	O+	20	
	A-	10,7			
	B+	3,6			
	AB-	3,6			
Idade à data do transplante (anos)	Média	$52,4 \pm 5,9$	Média	$62,8 \pm 6,96$	<u>0,000</u>
	Máximo	64	Máximo	70	
	Mínimo	35	Mínimo	55	
Patologia primária (%)	Cirrose etílica	35,7	Cirrose etílica	60	0,740
	Cirrose por VHC	14,3	Cirrose por VHC	10	
	Outra Neoplasia	14,3	Cirrose por VHB	10	
	Outras doenças	14,3	Cirrose etílica com CHC	10	
	Cirrose por VHB	7,1	Outra neoplasia	10	
	Cirrose por VHB com CHC	7,1			
	Cirrose etílica com CHC	7,1			

Follow-up

Em relação ao tempo de *follow-up* dos doentes submetidos a THS sem ReTH, este foi $12,2 \pm 2,6$ anos, com o mínimo de 7 anos e máximo de 18; nos doentes submetidos a ReTH observou-se um follow-up de $12,5 \pm 1,9$ anos, com um mínimo de 8 anos e máximo de 14 (Gráfico 1), não se apurando diferenças estatísticas entre os dois grupos ($P=0,382$).

Gráfico 1: *Follow-up dos doentes após THS*



Evolução da PAFA

No que diz respeito à PAFA, a sintomatologia iniciou-se em média $7,4 \pm 2,5$ anos após o THS (mínimo de 3 anos/máximo de 13). Em 25 (89,3%) casos, a neuropatia sensorial com parestesias e anestesia algica dos membros inferiores foi a primeira manifestação clínica desta patologia. Os restantes doentes tiveram como sintomas iniciais alterações autonómicas.

Em todos os casos de PAFA foram excluídas outras causas para a neuropatia, e fez-se o diagnóstico através da clínica e de eletromiografia, não se recorrendo na maioria dos casos biópsias, pelo que não se diferenciaram os tecidos envolvidos no presente estudo.

Nas tabelas seguintes (1,2 e 3), é possível comparar a variação da sintomatologia entre os doentes submetidos a THS e os doentes submetidos a THS e ReTH (antes do ReTH).

Tabela 1: Neuropatia autonómica

	Perda de peso (%)	Obstipação/diarreia (%)	Disfagia (%)	Alterações urinárias (%)	Incontinência fecal (%)	Hipotensão ortostática (%)
THS	11,1	72,2	5,6	5,6	5,6	22,2
THS+RTH	50	70	10	20	30	40
Total	25	71,4	7,1	10,7	14,3	28,6

Tabela 2: Neuropatia sensorial

	Anestesia álgica/térmica (%)	Anestesia tátil (%) ^a	Sentido posicional (%)
THS	100	55,6	33,3
THS+ReTH	100	100	60
Total	100	71,4	42,9

^a Apenas este sintoma revelou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P=0,025), estando os doentes submetidos a THS e ReTH associados a maior percentagem de anestesia tátil.

Tabela 3: *Neuropatia motora, alterações tróficas e dos pares cranianos*

	Fraqueza muscular (%)	Ausência de reflexos (%)	Atrofias musculares (%)	Alterações tróficas (%)	Pares cranianos (%)
THS	38,9	22,2	16,7	11,1	0
THS+ReTH	70	40	30	10	0
Total	50	28,6	21,4	10,7	0

Na PAFA, a cronologia dos sintomas decorreu em todos os casos de acordo com o verificado da PAF.

A sintomatologia da PAF pode ser dividida segundo *Coutinho et al. e citado por Adams D.*²⁴ Na *Tabela 4* constam os critérios e características de cada estadio desta divisão.

Tabela 4: *Estádios da PAF - adaptada de Coutinho et al. e citado por Adams D.*²⁴

Estádios	Descrição
Estadio I	Doença limitada aos membros inferiores; caminha sem ajuda; fraqueza ligeira nos extensores do <i>hallux</i> .
Estadio II	Sinais motores progridem nos membros inferiores com <i>steppage</i> e amiotrofias distais; enfraquecimento muscular da mão; necessita de ajuda para caminhar.
Estadio III	Acamado ou em cadeira de rodas; Arreflexia e fraqueza generalizadas.

Foi caracterizada a sintomatologia da PAFA segundo a divisão anteriormente descrita para a PAF. A *Tabela 5* compara o tempo de duração dos estadios da PAF e da PAFA nesta série.

Tabela 5: *Duração dos estadios da PAF segundo a divisão de Coutinho et al. e citado por Adams D.24 e adaptada para a PAFA*

	PAF²⁴	PAFA
	(média em anos)	(média em anos)
Estadio I	5,6 ± 2,8	3,18 ± 1,4
Estadio II	4,8 ± 3,6	2,14 ± 0,7
Estadio III	2,3 ± 3,1	2 ± 1,4

Dezassete (60,7%) dos doentes com PAFA atingiram o estadio II. Destes, 10 foram submetidos a ReTH durante esse período. Dois doentes (7,1%) atingiram o estadio III. Os intervalos de tempos apresentados em II e III correspondem obviamente a doentes que não foram submetidos a ReTH.

Os doentes que realizaram ReTH por PAFA encontravam-se todos no estadio II, ocorrendo em média $11,4 \pm 1,5$ anos após o THS, no mínimo em 8 anos e no máximo em 13.

Eletromiografia

Numa fase inicial da PAF, a eletromiografia pode não apresentar alterações, uma vez que estuda principalmente as fibras nervosas de maior calibre.²³ Nesta série, verifica-se que na PAFA as alterações eletromiográficas surgem numa fase posterior ao início dos sintomas, ocorrendo em média cerca de $1,93 \pm 1,3$ anos após o início da sintomatologia, atingindo uma diferença máxima de 4 anos.

Transplante hepático

Em todos os THS foi utilizada a técnica de Piggy-back. Nos ReTH foi realizada a técnica de Piggy-back em 9 (90%) dos casos, utilizando-se a técnica clássica em 1 (10%) doente. Na *Tabela 6*, compara-se o TTC, TIF, TIQ e TTI entre os dois procedimentos, o THS e o ReTH. Não se verificou diferença estatística relevante entre os dois procedimentos.

Tabela 6: *TTC, TIF e TIQ no THS e ReTH*

	THS	ReTH	<i>P-value</i>
TTC (em minutos)	444,8 ± 101,3	491,8 ± 70,0	0,187
TIF (em minutos)	422,71 ± 161,1	342,4 ± 89,5	0,142
TIQ (em minutos)	102,9 ± 45,3	110,3 ± 34,1	0,302
TTI (em minutos)	483,9 ± 175,9	406,1 ± 82,1	0,094

Ocorrências adversas precoces

A Tabela 7 enuncia as principais complicações observadas até aos 30 dias do pós-operatório após os dois momentos cirúrgicos, o THS e o ReTH.

Como já foi referido anteriormente, o ReTH ocorreu em média $11,4 \pm 1,5$ anos após o THS.

Tabela 7: Ocorrências adversas precoces

	THS	ReTH	<i>P-value</i>
Trombose da artéria hepática (%)	7,1 ^a	0	1,000
Hemorragia (%)	0	10 ^b	0,263
Deiscência de sutura (%)	7,1	10	1,000
Complicação biliar (%)	3,6 ^c	20 ^d	0,164
PLF (%)	17,86 ^e	30 ^e	0,411
Encefalopatia (%)	3,6	0	1,000
Sépsis (%)	0	10	0,263
Infeção pulmonar (%)	7,1	0	1,000
Insuficiência aguda (%)	10,7 ^f	20 ^f	0,592
EAM (%)	0	10	0,263

^a Em um dos casos foi necessário revisão cirúrgica da anastomose arterial.

^b Apenas foram considerados os casos em que foi necessária reintervenção cirúrgica.

^c Estenose da VBP sem necessidade de tratamento cirúrgico.

^d Um caso de fístula biliar com necessidade de reintervenção cirúrgica para colocação de dreno de Kehr e um caso de estenose da VBP sem necessidade de tratamento cirúrgico.

^e O quadro de PLF reverteu em todos os doentes.

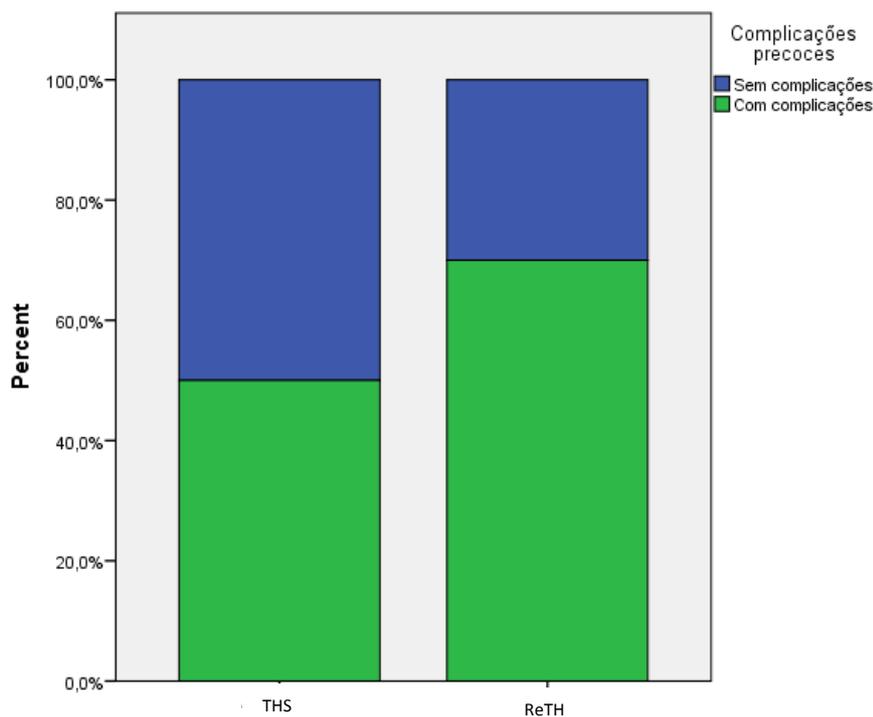
^f IR, IC e Insuficiência respiratória com necessidade de cuidados intensivos.

Não ocorreram complicações operatórias relacionadas com a veia cava e com a veia porta, neste período de tempo.

Foi possível apurar que ocorreram coleções intra-abdominais na maioria dos doentes, de gravidade variável, no entanto, em nenhum dos casos houve necessidade de drenagem cirúrgica ou percutânea.

Metade dos doentes submetidos a THS apresentaram complicações precoces; após o ReTH, estas ocorreram em 70% dos casos (*Gráfico 2*), não existindo diferença estatisticamente relevante entre as duas cirurgias ($P=0,460$).

Gráfico 2: *Complicações precoces*



Ocorrências adversas tardias

Na *Tabela 8* encontram-se registadas as principais complicações ocorridas após 30 dias do THS e ReTH respetivamente.

Tabela 8: *Ocorrências adversas tardias*

	THS	ReTH	<i>P-value</i>
Estenose da VBP (%)	17,6 ^a	20 ^b	1,000
RCA (%)	28,6 ^c	20 ^d	0,699
Insuficiência crónica de órgão (%)	28,6 ^e	0	0,082
Insuficiência aguda de órgão (%)	7,1 ^f	0	1,000
Recidiva de doença primária (%)	7,1 ^g	0	1,000
Neoplasia de novo (%)	10,7 ^h	10 ⁱ	1,000
Infeções (%)	14,3 ^j	0	0,552
Sépsis (%)	3,6 ^k	0	1,000
Patologia cardíaca (%)	25 ^l	0	0,156
DM (%)	14,3	0	0,556
Patologia Psiquiátrica (%)	14,3 ^m	0	0,556

^a Apenas um caso necessitou de terapêutica cirúrgica.

^b Nenhum caso necessitou de terapêutica cirúrgica.

^c Índice de rejeição de Banff²⁸ 2, 3, 4 e 6.

^d Índice de rejeição de Banff²⁸ 4.

^e Um caso com IC e IR crónicas necessitou de transplante. Os restantes não necessitaram de terapêutica de suporte.

^f IR e IC com necessidade de cuidados intensivos.

^g Recidiva tumoral e de cirrose por hepatite auto-imune.

^h Dois casos de carcinoma papilar da tiróide e um caso de sarcoma indiferenciado.

ⁱ Carcinoma renal de células claras.

^j Infeções por *Herpes zoster*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Micobacterium avium*.

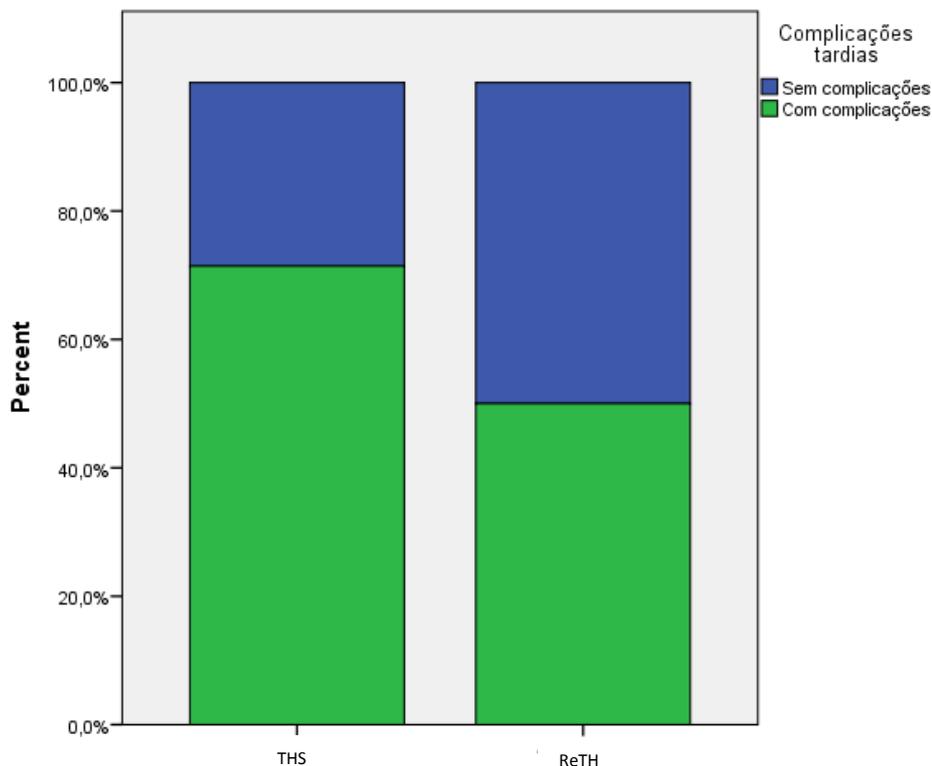
^k Sepsis por pneumonia bilateral.

^l Bloqueio aurículo-ventricular, bloqueio do nóculo sinusal e fibrilação auricular.

^m Ansiedade e depressão.

Como se constata no *Gráfico 3*, os doentes submetidos a THS apresentaram 71,4% das complicações após 30 dias do procedimento que foram analisadas, verificando-se que após o ReTH ocorreram 50 % de complicações tardias. Não foi evidenciada relevância estatística significativa entre os dois grupos de estudo (P=0,263)

Gráfico 3: *Complicações tardias*

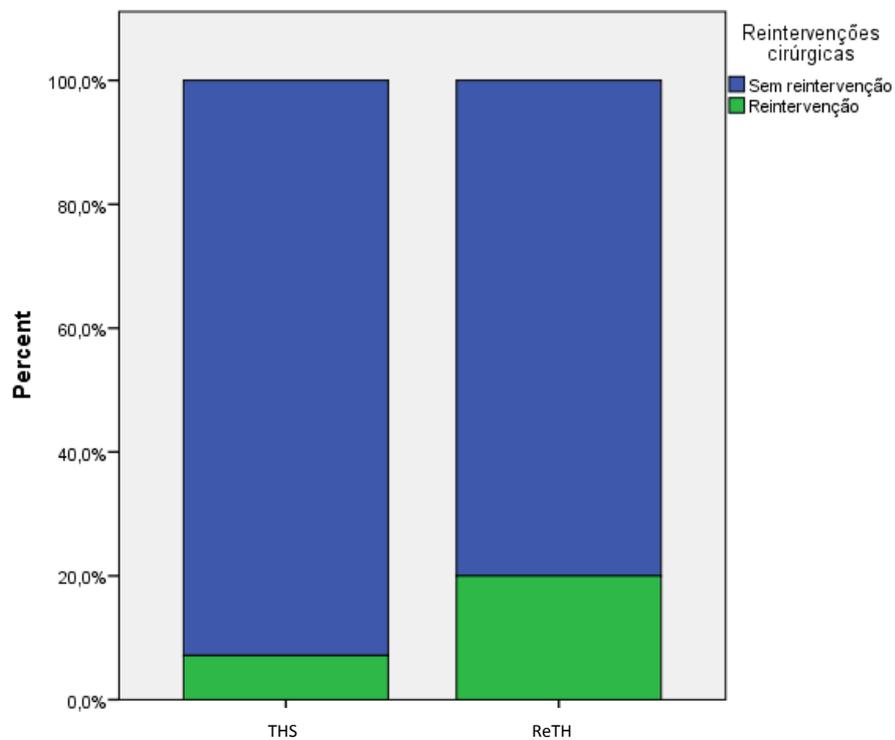


Reintervenções cirúrgicas

Na análise dos dois procedimentos em estudo, verificaram-se 7,1% de reintervenções cirúrgicas após o THS, nomeadamente para reconstrução da anastomose arterial trombosada e laparotomia exploradora por oclusão intestinal. Após o ReTH, 20% dos casos necessitaram de procedimentos cirúrgicos, por hemoperitoneu e fistula biliar precoce (*Gráfico 4*).

Não foi verificada relevância estatística entre as duas cirurgias distintas ($P=0,279$).

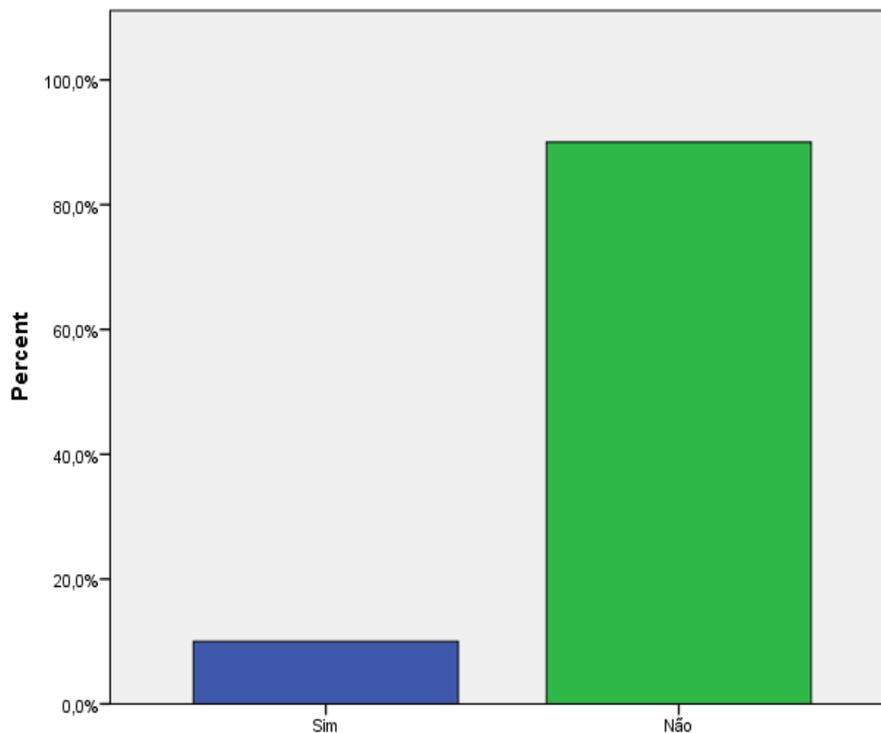
Gráfico 4: *Reintervenções cirúrgicas*



Evolução após ReTH

Averiguou-se também que após o ReTH, 9 (90%) doentes não referiram agravamento da sintomatologia prévia da PAFA nem qualquer sintoma de novo, mantendo-se a doença estável no estadió pré-retransplante (*Gráfico 5*). No entanto, 1 doente apresentou agravamento temporário das dores disestésicas e parestesias alguns meses após o retransplante, cedendo com a administração de pregabalina (Lyrica®), o qual estabilizou a sintomatologia.

Gráfico 5: *Agravamento da sintomatologia após ReTH*



Finalmente, até à data da investigação, nenhum dos doentes submetidos a ReTH tinha falecido, com um follow-up médio de $13,2 \pm 1,7$ meses após o procedimento, compreendido entre 0 e 39 meses. Cinco doentes apresentaram um follow-up superior aos 12 meses, oito doentes (80%) sobreviveram ao primeiro mês após o ReTH e dois doentes (20%) ainda se encontram no primeiro mês após ReTH.

Já no grupo de doentes apenas sujeito a THS, 3 (16,7%) doentes faleceram, com três causas de morte distintas: sépsis (por pneumonia bilateral), cirrose do enxerto e por neoplasia (sarcoma indiferenciado).

Pesquisa bibliográfica

Na literatura analisada, foram escassos os estudos com incidência na população investigada deste trabalho, ou seja, nos doentes com PAFA. Também não se encontrou nenhum estudo que abordasse em grande escala as repercussões do ReTH por PAFA.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Como já referido, a utilização de enxertos de doentes com PAF nos TH tinha como principal pressuposto o início tardio da PAF, que ocorre normalmente entre os 30 e os 40 anos de idade.^{6,8,11-12,16,20,23,25-26} Este estudo, tal como evidenciado em alguma literatura,¹⁻⁷ comprova um início muito mais precoce da PAFA, tornando controverso o pressuposto anteriormente mencionado.

Verificou-se que, apesar da PAFA evoluir cronologicamente de forma semelhante à doença hereditária, esta evolução dá-se muito mais rapidamente, demonstrando-se neste trabalho uma duração dos estadios muito menor nestes doentes. De referir que a classificação em estadios adaptada à PAFA foi realizada pelo autor desta dissertação, não constando na literatura.

Os doentes no estadio II propostos para ReTH apresentavam globalmente maior número de variáveis positivas do que os que não foram retransplantados.

Constatou-se também que os antecedentes de hábitos alcoólicos e/ou tabágicos, bem como os de DM e Hepatite C não contribuem para um desenvolvimento mais rápido da doença, não sendo nesta série considerados fatores de risco.

Maioritariamente, os achados eletromiográficos positivos foram posteriores ao início da sintomatologia, devendo-se pensar em outras opções diagnósticas que permitam uma deteção mais precoce.

Todos estes factos obrigam a uma reflexão sobre a vantagem em realizar THS com enxertos PAF e sobre a necessidade de uma rápida intervenção quando surge a sintomatologia da PAFA.

Após o desenvolvimento da PAFA, para além do tratamento sintomático, a única opção atualmente existente para travar esta patologia é a realização de um novo procedimento cirúrgico, o retransplante,^{3,5-7} uma vez que as restantes terapêuticas farmacológicas, como o Vyndaqel (Tafamidis®), e outras usadas na PAF não têm ainda o seu real valor determinado.⁷

Os tempos de isquémia do enxerto são frequentemente analisadas como possíveis variáveis de prognóstico em TH.²⁹⁻³¹ Apesar dos TTC e TIQ do ReTH serem superiores aos TTC e TIQ do THS, os TIF e o TTI revelaram-se significativamente inferiores. Este facto pode justificar-se pelo facto de ter ocorrido uma modificação na equipa cirúrgica e consequentemente no método de trabalho.

Os doentes retransplantados foram submetidos a um procedimento cirúrgico de alto risco (superior ao admitido para o THS), que foi realizado em idades mais avançadas (em média 11,4 anos após o THS) e com enxertos de doadores mais velhos (35,5 vs 58,7 anos), pelo que seria expectável que estes apresentassem globalmente uma maior percentagem de ocorrências adversas precoces após o ReTH. As diferenças vão variando de acordo com a complicação em análise, sendo mais notórias as discrepâncias na ocorrência de hemorragias, PLF, complicações biliares e insuficiência aguda de diferentes órgãos, embora sem significado estatístico.

Comparando-se os resultados do presente trabalho com a literatura consultada, verifica-se uma percentagem inferior de casos de sépsis do que no estudo de *Uemura T. et al.*,²⁹ que regista uma incidência de 32% e menos casos de hemorragia pós-operatória do que *Pfitzmann R. et al.*,³⁰ que assinala 36,1% nos ReTH do seu estudo. Após o ReTH, também se verificaram menos complicações de trombose arterial do que após o THS e do que o apresentado por *Uemura T. et al.*,²⁹ que referencia 6,5%.

Importa evidenciar que, estatisticamente, não existe uma associação entre o facto de realizar o ReTH e o desenvolvimento de maior número de complicações precoces, nesta série.

Em relação às complicações verificadas após os 30 dias de cirurgia, os doentes após o ReTH apresentaram menores percentagens de complicações adversas, comparadamente ao período após o THS, nomeadamente, menos ocorrências de insuficiência crónica de órgão, patologia cardíaca de condução, sépsis e DM iatrogénica. Este facto justifica-se pela duração largamente superior do período de follow-up após o THS ao do ReTH (12,2 anos vs 13,2 meses).

De referir que os doentes retransplantados exibiram menos alterações psiquiátricas, como ansiedade e depressão, verificando-se não só uma melhoria física, mas também uma melhoria psicológica após o procedimento.

Tanto após o THS como após o ReTH, a incidência da neoplasia de novo nesta série atinge os 10%, valor superior ao descrito por *Pfitzmann R. et al.*,³⁰ com apenas 6,7% dos casos.

Os estudos existentes na literatura são díspares em relação à RCA após ReTH, descrevendo *Uemura T. et al.*²⁹ uma incidência de 45,1%, *Pfitzmann R. et al.*³⁰ 35,3% e apenas 11% no estudo de *Gustafsson BI et al.*³² No presente trabalho, o curto período de follow-up pode justificar esta discrepância.

Nove doentes (90%) submetidos a ReTH atingiram a estabilização da neuropatia adquirida, sem agravamento dos sintomas já existentes e sem qualquer sintoma de novo, contrariamente ao outro grupo de estudo, cuja doença foi progredindo, existindo nesta série dois doentes no estadio III.

Comparando a mortalidade aos 12 meses após ReTH (0%) com a literatura, obtêm-se resultados muito satisfatórios: são exemplos o estudo de *Uemura T. et al.*²⁹ que registou uma mortalidade de 40%, *Santos C.*³¹ que referiu 39% de mortalidade, *Pfitzmann R. et al.*³⁰ que registou 21,8% e *Azoulay D. et al.*³³ que indicou o valores de 18%.

Na apresentação dos resultados desta pesquisa verificou-se com frequência falta de evidência estatística. Este facto deve-se em parte a uma das limitações deste estudo, que apresenta uma amostra pequena de doentes retransplantados por PAFA. No entanto, a pesquisa bibliográfica efetuada não identificou nenhum estudo incidindo sobre esta população; do mesmo modo não foram encontradas referências a séries numerosas de ReTH por PAFA. Estes fatos, conferem particular interesse ao presente trabalho.

A maior dificuldade para a realização deste trabalho foi o acesso aos registos, alguns deles com quase duas décadas.

Com o presente estudo, pode-se concluir que a técnica de retransplante em doentes com PAFA é um procedimento seguro, com 0% de mortalidade aos 12 meses nesta série de doentes tratados na UTHPA dos CHUC, e com baixa morbidade quando comparada com a literatura analisada, apesar de se tratar de uma população idosa.

Houve um benefício claro para os doentes submetidos a ReTH, não só porque tiveram acesso a uma terapêutica que permitiu a estabilização da sua doença, com ganhos físicos óbvios, mas que também lhes permitiu melhorar a sua qualidade de vida através de um melhor bem-estar psicológico.

Transplante hepático na PAF Adquirida: indicação ou contra-indicação?

Os resultados deste trabalho, pelos motivos discriminados, atribuem indicação à implementação do procedimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Dulce Diogo, por todo o esforço e dedicação em tornar a minha dissertação sempre melhor; por todo o respeito e incansável ensinamento.

Ao meu co-orientador, Dr. Emanuel Furtado, por todos os conselhos e orientações sábias.

Ao Dr. José Ferrão pela disponibilidade e atenção despendidas e por todos os recursos disponibilizados para uma boa aprendizagem e realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Bioestatística e Informática Médica, IBILI- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; em particular à Dra. Marisa Loureiro e ao Dr. Miguel Patrício pelo apoio e suporte indispensáveis.

À minha colega Susana Pereira, pelo companheirismo e partilha em toda a recolha de dados.

À minha família e amigos, por toda o acompanhamento e amparo ao longo do meu percurso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams D, Lacroix C, Antonini T, Lazero P, Denier C, Querei AM, et al. Symptomatic and proven de novo amyloid polyneuropathy in familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. *Amyloid*. 2011;18(1):174-177.
2. Barreiros AP, Geber C, Birklein F, Galle PR, Otto G, et al. Clinical Symptomatic De Novo Systemic Transthyretin Amyloidosis 9 Years After Domino Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2010;16:109.
3. Lladó L, Baliellas C, Casanovas C, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E, et al. Risk of transmission of systemic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010;16(12):1386–1392.
4. Goto T, Yamashita T, Ueda M, Ohshima S, Yoneyama K, Nakamura M, et al. Iatrogenic Amyloid Neuropathy in a Japanese Patient After Sequential Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2006;16(10):2512–2515.
5. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of Systemic Transthyretin Amyloidosis by Means of Domino Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 2005;352:22.
6. Takei Y, Gono T, Yazaki M, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, et al. Transthyretin-derived amyloid deposition on the gastric mucosa in domino recipients of familial amyloid polyneuropathy liver. *Liver Transplantation*. 2007;13(2):215–218.

7. Antonini TM, Lazero P, Lacroix C, Mincheva Z, Durrbach A, Slama M, et al. Reversibility of Acquired Amyloid Polyneuropathy After Liver Retransplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:2734–2738.
8. Kitchens WH. Domino liver transplantation: indications, techniques, and outcomes. *Transplantation Reviews*. 2011;25:167–177.
9. Ericzon BG, Larsson M, Wilczek HE. Domino Liver Transplantation: Risks and Benefits. *Transplantation Proceedings*. 2008;40:1130–1131.
10. Hemming AW, Cattral MS, Chari RS, Greig PD, Lilly LB, Ashby P et al. Domino Liver Transplantation for Familial Amyloid Polyneuropathy. *Liver Transplantation and Surgery*. 1998;4(3):236-238.
11. Tincani G, Hoti E, Andreani P, Ricca L, Pittau G, Vitale V et al. Operative risks of domino liver transplantation for the familial amyloid polyneuropathy liver donor and recipient: a double analysis. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(4):759–766.
12. Popescu I, Dima SO. Domino liver transplantation: How far can we push the paradigm? *Liver Transplantation*. 2012;18(1):22–28.
13. Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon B. Domino liver transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2008;15(2):139–148.

14. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Söderdahl G, et al. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *ransplant International*. 2007;20(11):926–933.
15. Furtado AL. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience - hopes and realities. *Amyloid: J. Protein Folding Disord*. 2003;10(1):84-87.
16. Eduardo Manuel Barroso Garcia da Silva. Transplante Hepático Sequencial com Preservação da Veia Cava Inferior (Técnica de “Duplo Piggyback”), Uma Técnica Original. PhD [dissertation]. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; 2012.
17. Furtado AL. Domino liver transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2000;5:69–73.
18. Ferrão J. Transplante Hepático Sequencial (Dominó) – Alargar a Esperança? *Sinapse*. 2006;6(1):155-157
19. HJ Schmidt, Nashan B, Propsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, et al. Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 1999;30:293-298.
20. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:31.

21. Nuvolone M, Obici L, Merlini G. Transthyretin-associated Familial Amyloid Polyneuropathy – Current and Emerging Therapies. *European Neurological Review*. 2012;7(1):14–21.
22. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurology*. 2011;10:1086–97.
23. Rodrigues M. Polineuropatia Amiloidótica Familiar - Mais um passo em direcção ao futuro [Dissertation]. Universidade do Porto – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. 2013.
24. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2013;6(2):129-139.
25. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2004;41(2):188–194.
26. Vieira B. Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) Tipo I: Uma Visão Actual, de um Problema de Saúde Antigo [Dissertation]. Universidade da Beira Interior - Faculdade de Ciências da Saúde. 2008.
27. The University of Chicago. Center for peripheral Neuropathy. Types of Peripheral Neuropathy – Inflammatory. 2001 [updated 2010 June 04] Available from: <http://peripheralneuropathycenter.uchicago.edu/learnaboutpn/typesofpn/inflammatory/hepatitisC.shtml>.

28. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, et al. Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection: An International Consensus Document. *Hepatology*. 1997;25(3):658-663
29. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: Analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transplantation*. 2007;13(2):227–233.
30. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transplantation*. 2007;13(2):248–257.
31. Santos C. Retransplantação Hepática: Análise da taxa de sobrevivência e dos factores prognósticos. [Dissertação] Universidade do Porto – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. 2010.
32. Gustafsson BI, Backman L, Friman S, Herlenius G, Lindner P, Mjornstedt L, et al. Retransplantation of the Liver. *Transplantation Proceedings*. 2006;38:1438–1439.
33. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for Retransplantation of the Liver - An Experience- and Cost-Based Analysis. *Annals of Surgery*. 2002;236(6):713-721.