



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

SARA NEVES SINTRA

***SOBREVIDA AOS 10 ANOS DOS PRIMEIROS 150
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

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

MARÇO DE 2012

Sobrevida aos 10 anos dos primeiros 150 transplantados hepáticos

Sara Neves Sintra

Artigo Científico

Trabalho realizado sob a orientação de:
Professor Doutor Luís Filipe Furtado Soares Tomé

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Índice

Lista de Abreviaturas	5
Abstract	6
Resumo.....	8
Introdução.....	10
Materiais e Métodos	13
Resultados	16
Discussão.....	28
Agradecimentos	34
Referências bibliográficas	35

Lista de Abreviaturas

ATG – Globulina antitimocítica

BT – Bilirrubina Total

CA – Cirrose Alcoólica

CBP – Cirrose Biliar Primária

CHC – Carcinoma hepatocelular

CPRE – Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CPTH – Colangiografia Percutânea Trans-Hepática

FA – Fosfatase Alcalina

FHA – Falência Hepática Aguda

GGT – Gama-Glutamil-Transferase

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

MELD – Model for End-stage Liver Disease

OKT3 – Anticorpo monoclonal Muromonab anti-CD3

PAF – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

TGO – Transaminase Glutamo-Oxalacética

TGP – Transaminase Glutamo-Pirúvica

TIF – Tempo de Isquémia Fria

TIPS – Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

TTR – Transtirretina

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

Abstract

Liver transplantation has altered the natural history of end-stage liver diseases and stabilized the course of familial amyloid polyneuropathy. An evaluation of its long-term results allows insight and awareness into the impact of some factors on survival.

This study used data from the first 150 adults who underwent liver transplantation, from October 1992 to January 1998, at University Hospitals of Coimbra. Transplantation indications included in 65 cases (43,3%) familial amyloid polyneuropathy, in 41 (27,3%) cirrhosis, in 12 (8%) hepatocellular carcinoma, in 11 (7,3%) acute hepatic failure, followed by primary sclerosing cholangitis in 6 cases (4%), Budd-Chiari Syndrome in 2 (1,3%), Caroli disease in another 2 (1,3%), among other rare indications.

The average age of transplant recipients was 39 years, with a slight majority in men (55%). Among the first 150 transplants, there were 8 cases of familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. Considering the first transplants, mean cold ischemia time was 513 minutes, with a standard deviation of 146 minutes. 115 (77,2%) transplants were ABO-identical, 25 (16,8%) ABO-compatible and 9 (6%) ABO-incompatible. 24 patients underwent a second transplant, 3 of them required a third and 1 a third and even a fourth transplant.

Acute cellular rejection occurred in 88 patients (58,7%) and 9 (6%) had chronic rejection. 16,7% patients (n=25) suffered vascular complications and 38,7% (n=58) biliary complications. 61,3% patients (n=92) experienced at least one bacterial infection, while 23,3% (n=35) had fungal infection and 6% (n=9) infection due to Cytomegalovirus.

82 of the first 150 transplant recipients are still alive, reaching a follow-up time of a minimum of 13 years and maximum of 19 years. When all indications are considered, patient survival rates were 78% at 1 year, 68,7% at 5 years and 58% at 10 years. The 10-year patient survival rate was significantly higher for familial amyloid polyneuropathy (70,8%) than for

acute hepatic failure (36,4%; $p=0,022$) and hepatocellular carcinoma (33,3%; $p=0,025$). When compared to cirrhosis (54,9%), there was no significant difference ($p=0,234$).

In this study, a high frequency of biliary and vascular complications was observed, but didn't condition patients' outcome. On the contrary, bacterial infections were related to a less approving outcome, as they accounted for short-term and long-term mortality.

Keywords

Liver transplant, survival, biliary complications, vascular complications, infections.

Resumo

A transplantação hepática é um procedimento que veio revolucionar o prognóstico das hepatopatias e estabilizar o curso dos para-amiloidóticos. Uma avaliação no longo prazo dos seus resultados é necessária para a identificação e compreensão de fatores com impacto na sobrevida.

Neste trabalho, foram analisados os primeiros 150 adultos submetidos a transplante hepático, entre Outubro de 1992 a Janeiro de 1998, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Entre as indicações para transplante constaram em 65 casos (43,3%) a polineuropatia amiloidótica familiar, em 41 (27,3%) a cirrose hepática, em 12 (8%) o carcinoma hepatocelular, em 11 (7,3%) a falência hepática aguda, em 6 (4%) a colangite esclerosante primária, em 2 (1,3%) a Síndrome Budd-Chiari, em outros 2 (1,3%) a doença de Caroli, entre outras causas raras.

A idade média era de 39 anos, registando-se uma ligeira predominância masculina (55%). Dos 150 transplantes primários, 8 foram sequenciais. Para os transplantes primários, o tempo médio de isquémia fria foi de 513 minutos, com desvio-padrão de 146 minutos. 115 (77,2%) transplantes foram isogrupais, 25 (16,8%) compatíveis e 9 (6%) incompatíveis. 24 doentes necessitaram de um retransplante, dos quais 3 foram submetidos a um terceiro transplante e 1 a um terceiro e quarto transplantes.

58,7% dos doentes (n=88) sofreram pelo menos uma rejeição aguda do enxerto e 6% (n=9) foram histologicamente diagnosticados com rejeição crónica. 16,7% dos doentes (n=25) tiveram complicações vasculares e 38,7% (n=58) complicações biliares. Em 61,3% dos doentes (n=92) houve pelo menos uma infeção bacteriana e em 23,3% (n=35) identificaram-se fungos. Em 6% (n=9) diagnosticou-se infeção por Citomegalovírus.

Dos 150 doentes, 82 continuam vivos, tendo alcançado um mínimo de 13 e um máximo de 19 anos de *follow-up*. A sobrevida destes doentes foi de 78% aos 12 meses, 68,7%

aos 5 anos e 58% aos 10 anos. A sobrevida aos 10 anos era significativamente melhor no grupo de doentes com polineuropatia amiloidótica familiar (70,8%) comparativamente à falência hepática aguda (36,4%; $p=0,022$) e ao carcinoma hepatocelular (33,3%; $p=0,025$). Quando comparado com o grupo de cirrose (54,9%) não se observou diferença significativa ($p=0,234$) no tempo médio de sobrevida.

Nesta amostra registou-se uma elevada frequência de complicações biliares e vasculares, sem, no entanto, condicionar a evolução destes doentes. Pelo contrário, as complicações infecciosas estiveram relacionadas com uma evolução menos favorável, tendo sido uma causa de morte importante a curto e a longo prazo.

Palavras-Chave

Transplante hepático, sobrevida, complicações biliares, complicações vasculares, infeções.

Introdução

A primeira tentativa de transplante hepático ortotópico data de 1963, por um cirurgião norte-americano Dr. Thomas Starzl (Starzl et al., 1963), porém a técnica apenas foi realizada com sucesso em 1967. Desde então, o avanço das técnicas cirúrgicas, dos cuidados peri-operatórios, assim como dos fármacos imunossupressores e o controlo das complicações pós-operatórias revolucionaram a área da transplantação hepática, atualmente reconhecida como tratamento *standard* na maioria dos doentes com doença hepática aguda e terminal. Em Portugal, a atividade de transplantação hepática com dador cadavérico teve início em 1992, ocupando hoje um dos primeiros lugares da Europa.

Ao longo das últimas três décadas fomos acompanhando uma melhoria progressiva do *outcome* destes doentes com uma evolução na sua seleção, pelo que as principais indicações para o transplante hepático e o número de contraindicações foram evoluindo (Verdonk R., 2007).

Assim, os tumores representavam 50% das indicações até aos anos 80, diminuindo para 13 a 15% em 2006; tal situação verificou-se ainda com o número de doentes com doença imune como a cirrose biliar primária (Adam et al., 2009). Em contrapartida, observou-se ao longo do tempo um aumento progressivo do número de doentes transplantados por cirrose alcoólica e cirrose resultante de hepatite C (Adam et al., 2009).

Paralelamente a estas alterações, houve uma evolução das contraindicações. Após a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa, que levou a uma melhoria considerável do prognóstico dos doentes, a infeção por HIV deixou de ser uma contraindicação formal (Adam et al., 2009). Da mesma forma, a trombose da veia porta e o colangiocarcinoma são atualmente considerados contraindicações relativas, dependendo da experiência do centro (Adam et al., 2009).

A evolução e o enorme sucesso da transplantação hepática resultaram na sua procura crescente com aumento exponencial de doentes em lista de espera, que, no entanto, excedeu o número de órgãos disponíveis. Consequentemente, desenvolveram-se estratégias na tentativa de diminuir a mortalidade dos doentes em lista de espera. Assim, para a expansão do *pool* de dadores cadavéricos, recorreu-se a alternativas como o transplante parcial e/ou sequencial e a partir de dadores vivos (Verdonk, 2007).

A introdução do *MELD score*, originalmente utilizado para predizer a mortalidade em doentes submetidos a TIPS, revelou-se um sucesso como preditor de sobrevida das hepatopatias em 2002, resultando na diminuição substancial do tempo médio de espera e da mortalidade dos doentes em lista para transplante (Adam R., 2009).

Atualmente as indicações mais importantes na Europa, segundo o *European Liver Transplant Registry*, são a cirrose hepática em 58% dos casos, principalmente relacionada com infeção viral (39%) e hepatite alcoólica (33%), seguida das neoplasias hepato-biliares em 14%, das doenças colestáticas em 10% e da FHA em 8%. Mais informa que ao longo da evolução da transplantação hepática se tem vindo a notar um aumento considerável da sobrevida na Europa, atingindo antes de 1985 uma taxa de sobrevida aos 12 meses de apenas 32% comparado com 75% entre 1990 e 1994 e 85% entre 2004 e 2007. Equiparando a taxa de sobrevida aos 5 e aos 10 anos em dois tempos diferentes, nomeadamente de 1968 a 1987 e de 1988 (era da ciclosporina e da padronização do procedimento cirúrgico) a 2010, registou-se um aumento de 40% para 71% e de 35% para 61%, respetivamente.

Objetivos

Uma reflexão a longo prazo na sobrevida dos primeiros 150 transplantados hepáticos nos Hospitais da Universidade de Coimbra, não tendo ainda sido efetuada, é importante para se poderem incorporar as razões do insucesso em certos casos e do sucesso noutros. Com este propósito este artigo científico focou-se na sobrevida dos primeiros 150 doentes submetidos a transplante hepático ortotópico.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, através da recolha de dados dos primeiros 150 doentes submetidos a transplante hepático ortotópico nos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Outubro de 1992 e Janeiro de 1998. Foram excluídos desta apreciação doentes pediátricos, com idade inferior a 16 anos à data do transplante.

Amostra e variáveis analisadas

Foi-me fornecida uma lista de nomes referentes aos primeiros 150 transplantados. Os dados foram colhidos, entre Abril e Novembro de 2011, através da consulta dos processos clínicos em papel e microfilme do arquivo do Serviço de Transplantação Hepática, assim como do arquivo central e por contacto com os médicos da Unidade de Transplantes Hepáticos. Foi também necessário recorrer ao Serviço de Anatomia Patológica para obter os dados relativos à histologia do fígado nativo e às biopsias hepáticas. Nos casos em que não foi possível obter uma data de óbito, foram consultados a Rede Nacional do Utente e o Hospital da área de residência do doente.

Foram analisados dados relativos ao pré-operatório, como a natureza da doença que constituía a indicação para transplante, o grupo sanguíneo, o género, a idade no momento do transplante e a serologia para CMV, VHB e VHC.

Os dados peri e intra-operatórios incluíam a data do transplante, o grupo sanguíneo do dador, a compatibilidade sanguínea, o tempo de isquémia fria, o tipo de anastomose biliar, a colocação de dreno de Kehr e informações relativas a transplantes sequenciais. Anotou-se ainda o número de retransplantes efetuados.

Colheram-se os valores mais elevados de TGP, TGO, GGT, FA e BT durante a primeira semana do período pós-operatório.

As rejeições agudas com a determinação do seu grau, da sua frequência, as rejeições crónicas e a recorrência a tratamento com OKT3 ou ATG foram avaliados. Do mesmo modo se estudaram as complicações vasculares (trombose ou estenose da artéria hepática, trombose da veia porta e das veias supra-hepáticas) e biliares (estenose ou fuga biliar, colocação de próteses e cirurgias de correção). Registaram-se ainda as infeções por bactérias, fungos e CMV.

Colheram-se os dados referentes às últimas análises sanguíneas, nomeadamente os valores de hemoglobina, leucócitos e plaquetas, assim como os valores de creatinina, glicose sérica, protrombina, albumina, TGP, TGO, FA, GGT e BT. Colheram-se igualmente os dados da terapêutica imunossupressora na última revisão.

Por fim analisaram-se o estado de cada doente (vivo/falecido) e a causa de morte.

Análise estatística

Utilizou-se o *software* FileMaker Pro Advanced 11.0v3 para criar uma base com vista à recolha dos dados citados. Estes dados foram processados com a ajuda do programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 20.

As variáveis foram tratadas como categóricas (género, grupo sanguíneo do dador e do recetor e sua compatibilidade, serologia para CMV, VHB e VHC, indicação para transplante, número de transplantes realizados, tipo de anastomose biliar e existência de dreno de Kehr, eventos de rejeição aguda e crónica, existência de complicações vasculares e biliares, de infeções bacterianas, fúngicas ou por CMV, estado do doente, causa de morte) e quantitativas contínuas (idade, tempo de isquémia fria, dados analíticos pós-operatórios e a longo prazo e tempo de sobrevida de cada doente). Para avaliar as variáveis categóricas e quantitativas

contínuas usou-se o teste qui-quadrado de independência e o teste t-student para amostras independentes, respetivamente. As variáveis quantitativas que não seguiam distribuição normal (idade, valores analíticos pós-operatórios) foram analisadas com o teste U de Mann-Whitney não paramétrico.

Para a sobrevida dos doentes foi usado o método de Kaplan-Meier, utilizando-se o teste de log rank para comparação entre grupos.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

1. Causa

Foram analisados os primeiros 150 adultos transplantados nos HUC, de Outubro de 1992 a Janeiro de 1998.

As indicações para o transplante foram PAF em 65 doentes (43,3%), cirrose hepática em 41 doentes (27,3%), CHC em 12 doentes (8%), dos quais 10 em fígado cirrótico e 2 em fígado não cirrótico, e FHA em 11 doentes (7,3%). Outros motivos para o transplante foram colangite esclerosante primária em 6 casos (4%), Síndrome Budd-Chiari e doença de Caroli (ambos em 2 casos), casos isolados de doença veno-oclusiva, hiperoxalúria primária, doença poliquística, colestase por hepatopatia tóxica da nutrição parentérica total consequente a transplante intestinal e ainda outras doenças de foro neoplásico (metástases epiteliais em 2 casos; tumor neuro-endócrino em 2 casos; 1 hepatoblastoma; 1 hiperplasia nodular focal com adenoma) e por fim um caso em indicação para transplante mal esclarecida.

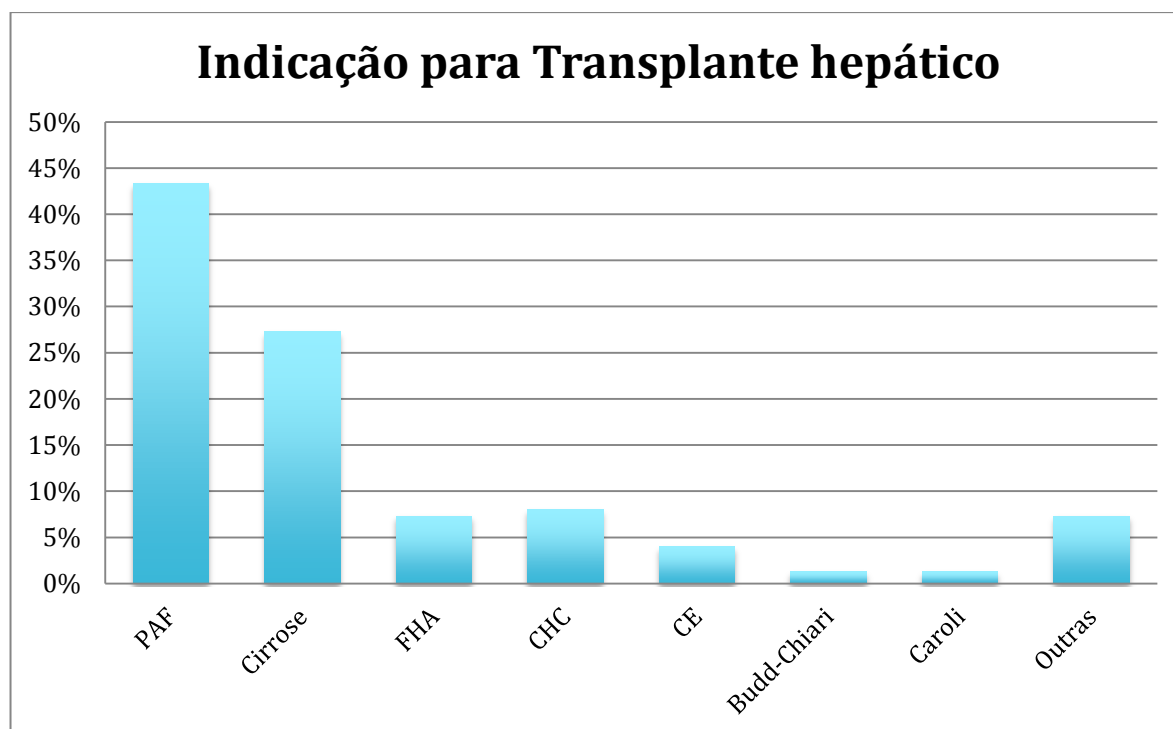


Gráfico 1: Indicações para Transplante hepático nos HUC entre Outubro 1992 e Janeiro 1998.

Em 14 dos casos (27,5%) a cirrose foi causada pelo VHC. Em 12 dos casos (23,5%) a cirrose deve-se a abuso alcoólico e em 7 dos casos (13,7%) ao VHB. As restantes causas de cirrose estão representadas no gráfico 2, sendo que o grupo designado de “outros” inclui cirrose biliar secundária a colangite e cirrose criptogénica.

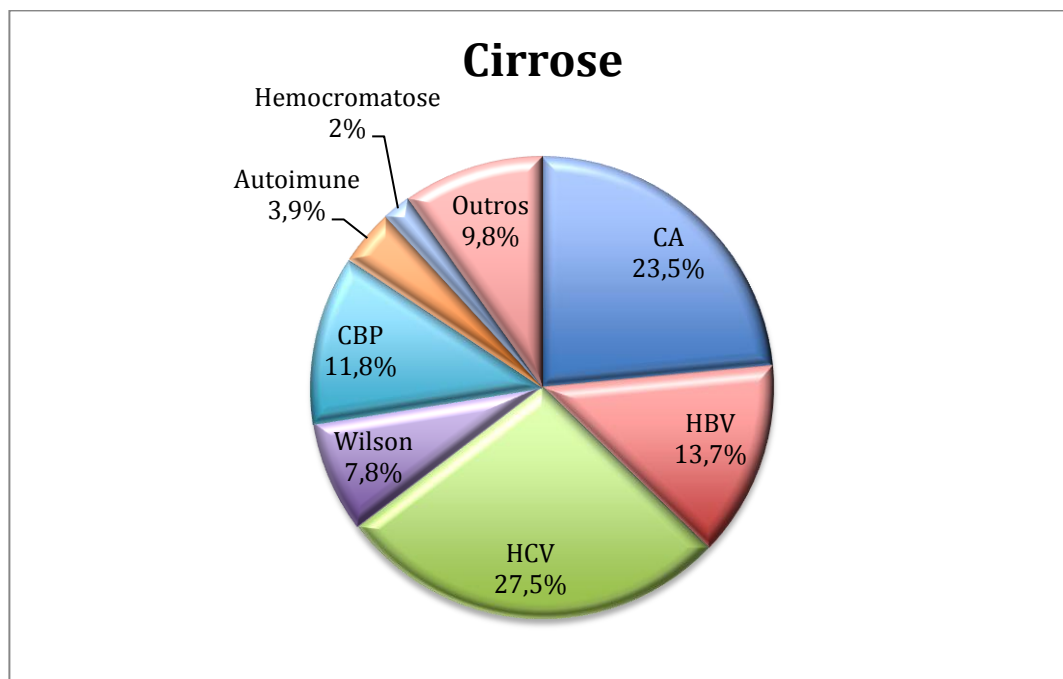


Gráfico 2: Causas de cirrose hepática.

2. Características dos doentes

A idade média no momento do primeiro transplante hepático era de 39 anos (desvio-padrão de 11), com uma idade mínima de 16 e máxima de 59 anos.

55% dos transplantados eram do sexo masculino.

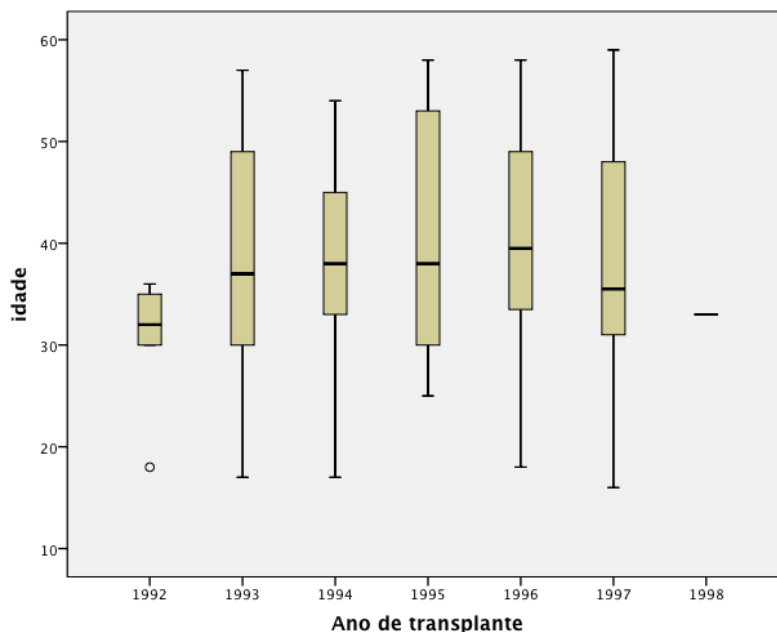


Gráfico 3: Idade média dos transplantados segundo o ano de transplante.

69 doentes (46%) eram do grupo sanguíneo A; 61 eram do grupo sanguíneo O (40,7%); 12 doentes eram do grupo B (8%) e 8 do grupo sanguíneo AB (5,3%).

Conhecendo-se os dados de 112 doentes verifica-se que 95 (84,8%) eram CMV positivos. Por outro lado, 89,3% dos doentes (n=134) não apresentavam positividade para infeção ativa por VHB ou VHC *versus* 10,7% dos doentes (n=16) com antígenos VHB ou VHC positivos antes do transplante.

3. Os 150 transplantes primários, compatibilidade, TIF, anastomoses biliares

Foi possível obter os grupos sanguíneos de 149 dadores, sendo que 115 (77,2%) correspondiam ao grupo sanguíneo do recetor, 25 (16,8%) eram compatíveis e em 9 casos (6%) houve incompatibilidade sanguínea devido ao caráter urgente da situação. O tempo médio de isquémia fria foi de 513 ± 146 minutos nos primeiros 150 transplantes, com um mínimo de 130 e um máximo de 930 minutos.

Conhecendo-se dados sobre 127 casos dos transplantes primários verifica-se que em 52% as anastomoses foram termino-terminais, latero-laterais em 39,4%, hepático-jejunais em 4% e colédoco-jejunais em 1,5%. Em 4 casos não se fez anastomose biliar, sendo que 2 deles faleceram no bloco operatório e 2 vieram a ser retransplantados nos dias subsequentes. Conhecendo-se dados sobre 130 casos dos transplantes primários verifica-se que em 70% foi colocado um tubo de Kehr, *versus* 30% sem tubo.

Dos 150 transplantes primários, 8 foram sequenciais.

4. Retransplantes, compatibilidade, TIF, anastomoses biliares

24 doentes (16%) necessitaram de um retransplante, dos quais 3 foram submetidos a um terceiro transplante e 1 a um terceiro e quarto transplantes. 2 retransplantes foram sequenciais. 3,3% dos doentes (n=5) foram submetidos a um transplante duplo (renal ou intestinal).

As causas para retransplantes incluíam disfunção primária do enxerto em 15 casos, rejeição crónica em 3 casos, recidiva de infeção por VHC com cirrose em 2 casos, trombose da artéria hepática em 2 casos, trombose da veia porta em 2 casos, casos isolados de insuficiência hepática subaguda por VHB, cirrose biliar secundária, recidiva de CHC, trombose das veias supra-hepáticas e FHA idiopática.

Dos 24 retransplantes efetuados obteve-se 21 grupos sanguíneos de dadores. Destes, verificou-se que 14 casos (66,7%) eram isogrupais, 5 (23,8%) eram compatíveis e 2 (9,5%) eram incompatíveis. Analisando os 24 casos, observou-se ainda um tempo médio de isquémia fria de 424 ± 197 minutos, variando entre 93 e 925. Em 22 casos conhecidos dos retransplantes optou-se em 54,5% pela anastomose do tipo termino-terminal, em 31,8% pela anastomose do tipo latero-lateral e em 9,1% do tipo hepático-jejunal e num caso não se fez anastomose por morte intra-operatória.

Nos terceiros transplantes houve compatibilidade nos 4 casos e um tempo médio de isquémia fria de 284 ± 132 , variando entre 175 e 475. Aquando destes, todas as anastomoses foram do tipo termino-terminal. Juntando os dados dos segundos e terceiros transplantes, usou-se um tubo de Kehr em 50% (n=14).

No único caso de transplante quádruplo verificou-se compatibilidade sanguínea, com um tempo médio de 265 minutos. Neste caso fez-se uma anastomose termino-terminal e colocou-se dreno de Kehr.

Agregando os dados de todos os casos, verificou-se que foram realizados 179 transplantes, provenientes de doadores cadavéricos. No total 10 transplantes foram sequenciais. O tempo médio de isquémia fria foi de 493 ± 161 minutos com um mínimo de 93 e um máximo de 930 minutos. Em 10 casos o TIF ultrapassava 12 horas, dos quais 5 foram submetidos a um retransplante com um mínimo de 1 dia e um máximo de 39 dias após o primeiro enxerto.

5. Dados analíticos na primeira semana

Quanto aos parâmetros analíticos da primeira semana do período pós-operatório, 126 casos foram possíveis de analisar: os valores de TGP estavam compreendidos entre 110 e 10271 U/L, sendo a mediana de 715 U/L; valores de TGO entre 126 e 29782 U/L com uma mediana de 1414 U/L; valores de GGT entre 28 e 730 U/L com uma mediana de 161,5 U/L, valores de FA entre 32 e 400 U/L com uma mediana de 85 e por fim valores de BT entre 1,6 e 107 mg/L com uma mediana de 6,8 mg/L.

6. Complicações

88 doentes (58,7%) tiveram pelo menos uma rejeição aguda do enxerto, sendo que 43 (28,7%) tiveram apenas um episódio, 27 (18%) tiveram dois, 8 (5,3%) tiveram três e 10 (6,7%) doentes tiveram quatro ao longo do *follow-up*. Entre essas rejeições, diagnosticou-se em 24 doentes (27,3%) pelo menos uma rejeição de grau severo. Foi possível constatar que apenas um doente foi submetido a terapêutica com ATG e 2 doentes com OKT3.

9 enxertos (6%) foram diagnosticados histologicamente com rejeição crónica.

25 doentes (16,7%) sofreram complicações vasculares. Em 20% dos casos (n=5) foi por trombose da artéria hepática, 24% (n=6) por estenose da artéria hepática, 16% (n=4) por trombose da veia porta e 20% (n=5) por trombose de uma veia supra-hepática. 8% (n=2) dos casos foi devido a trombose da artéria hepática e trombose da veia porta, 1 caso por trombose da artéria hepática e da supra-hepática, outro caso por trombose da veia porta, da supra-hepática e estenose arterial e finalmente outro por trombose da veia porta e da supra-hepática.

58 doentes (38,7%) tiveram complicações biliares. Em 9 desses casos (15,5%) houve uma estenose e em 24 (41,3%) uma fuga biliar. 8 dos doentes (13,8%) foram submetidos a cirurgia (reconstrução cirúrgica por necrose isquémica do colédoco em 2 casos, por fuga biliar muito alta e estenose biliar em 3 casos, re-implantação de dreno em T, fístula biliar, ressecção de estenose da anastomose bilio-entérica) e em outros 6 (10,3%) foi colocada uma prótese biliar (devido a estenose da via biliar em 5 casos e fuga biliar num caso). 9 casos (15,5%) foram devidos a complicações à remoção do dreno de Kehr, nomeadamente peritonite biliar.

Em 61,3% dos doentes (n=92) houve pelo menos uma infeção bacteriana no decurso do *follow-up*, sendo que em 44,7% (n=67) estas infeções decorreram no primeiro ano pós-transplante. Em 6% (n=9) dos casos houve infeção por CMV. Em 23,3% (n=35) foi identificada infeção por fungos variados (*A. flavus*, *C. albicans* e *glabrata*, *M. furfur*, *Tinea cutis* e *Trichosporon*). Em 2 doentes foi possível isolar *Pneumocystis carinii*.

7. Evolução no curto e longo prazo

7.1. Sobrevida dos doentes

A sobrevida aos 12 meses era de 78%, aos 5 anos de 68,7% diminuindo para 58% aos 10 anos. 82 doentes (54,7%) encontravam-se vivos, com um mínimo de 13 e um máximo de 19 anos de *follow-up*.

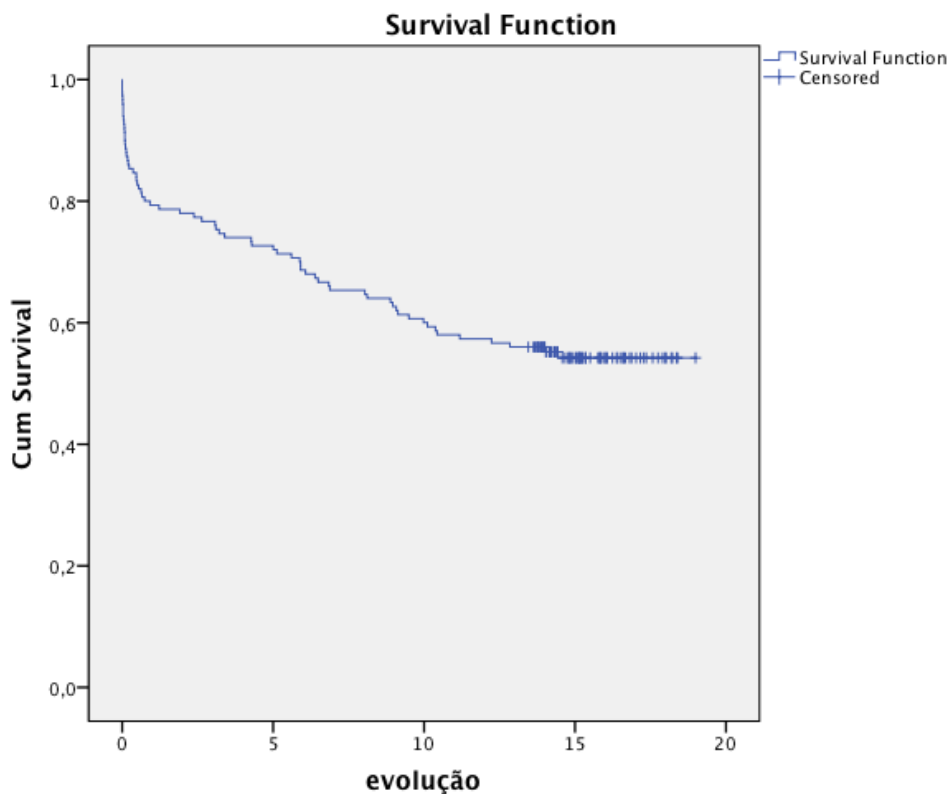


Gráfico 4: Sobrevida dos primeiros 150 transplantados hepáticos segundo o tempo (em anos).

A sobrevida aos 12 meses no grupo **PAF** era de 84,6%, aos 5 anos de 76,9% e aos 10 anos de 70,8%. No grupo que inclui todas as outras causas os valores correspondentes eram de 72,9%, 62,4% e 48,2%. A diferença entre estes dois grupos foi estatisticamente significativa, com p log rank de 0,011. Comparando os resultados obtidos entre os grupos individuais, obteve-se um p log rank de 0,234 entre PAF e cirrose, um p de 0,022 entre PAF e FHA e um p de 0,025 entre PAF e CHC.

No grupo de **FHA** a sobrevida aos 12 meses era de 63,6%, aos 5 anos era de 45,5% e

aos 10 anos de 36,4%. No grupo que inclui todas as outras causas os valores correspondentes eram de 79,1%, 70,5% e 59,7%, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,1$). Em relação à cirrose obtivemos um p log rank de 0,177 e em relação ao CHC um p de 0,84.

No grupo de **cirrose hepática** concluímos que ao fim de 1 ano a sobrevida era de 73,2%, aos 5 anos de 70,7% e de 58,5% ao fim de 10 anos. Nos restantes doentes 79,8% estavam vivos aos 12 meses, 67,9% aos 5 anos e 57,8% aos 10 anos, com $p=0,92$. Em relação à PAF, FHA e ao CHC o p log rank não foi significativo (0,234; 0,177 e 0,196 respetivamente).

Os valores correspondentes para os doentes com **CHC** foram de 83,3%, 50% e 33,3%. Nos restantes os valores eram de 77,5%, 70,3% e 60,1%, sendo o valor de $p=0,132$. Em relação à cirrose e à FHA o valor de p não foi significativo (0,196 e 0,84), sendo que em relação com a PAF o valor de p foi significativo (0,025).

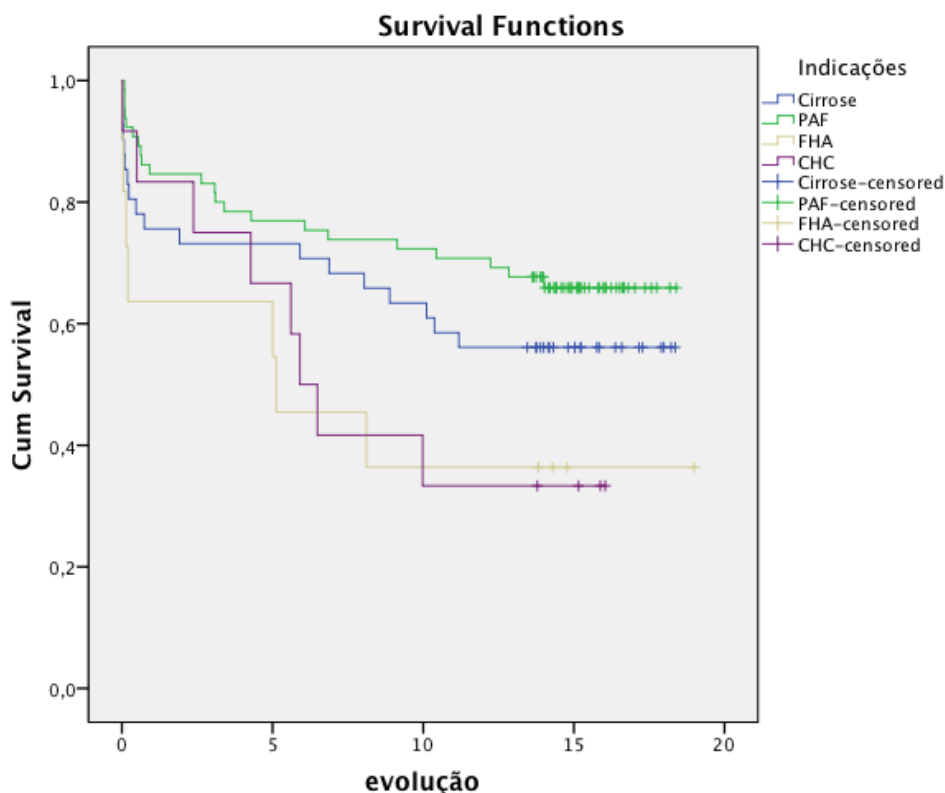


Gráfico 5: Sobrevida das principais indicações segundo o tempo (em anos).

No grupo de doentes retransplantados registou-se uma taxa de sobrevida aos 12 meses de 58,3%, diminuindo para 45,8% aos 5 anos e 37,5% aos 10 anos.

7.2. Causas de morte

Registou-se uma taxa de mortalidade de 12,6% nos dois primeiros meses, variando de 2 a 6% entre o segundo e sétimo anos e de 0 a 4% nos restantes.

Para a maior taxa de mortalidade nos dois primeiros meses de *follow-up* (12,6%; 19 doentes) contribuíram as infeções em 7 casos e os eventos cardiovasculares em 4 casos. Em 8 casos a morte foi decorrente de complicações cirúrgicas, tais como hemorragias incontroláveis, tromboembolia pulmonar, Síndrome de reperfusão e trombose da veia porta.

As restantes causas de morte incluíram sépsis em 10 casos (entre os quais 2 por fungos), falência cardíaca aguda em 5 casos, hemorragia cerebral em 5 casos, falência multiorgânica em 4 casos, pneumonia bilateral em 2 casos, falência hepática aguda em 2 casos.

Foram ainda identificados casos isolados de peritonite biliar, estado mal epilético, pericardite constrictiva, endocardite, hemoperitoneu (rotura de aneurisma esplénico), insuficiência cardíaca congestiva, crise convulsiva, doença do neurónio motor, infeção pélvica com posterior falência multiorgânica, aspergilose pulmonar, hipotensão ortostática em doente com polineuropatia amiloidótica avançada, pancreatite aguda com insuficiência renal crónica e corticossuprarrenal. 1 doente faleceu no momento de um retransplante por falência cardíaca aguda.

Em 3 casos diagnosticaram-se metástases pulmonares (por carcinoma da mama, do cólon e recto), em 5 casos houve recidiva de carcinoma hepatocelular e num caso recidiva de tumor neuro-endócrino.

Um dos casos de morte ocorreu por motivo desconhecido.

7.3. Parâmetros associados à sobrevida

Se considerarmos todos os doentes com indicação para transplante, existe associação entre a sobrevida e a idade ($p=0,001$). No entanto, quando estudadas todas as etiologias, à exceção da PAF, verificamos que esta associação deixa de existir ($p=0,488$). O contrário acontece no grupo isolado de doentes com PAF ($p=0,001$), que corresponde ao maior grupo da amostra.

O transplante influencia positivamente a sobrevida dos doentes com PAF ($p=0,013$; $n=65$ com 43 doentes vivos à data de última consulta), enquanto as infeções bacterianas têm um efeito oposto ($p=0,014$).

No caso das complicações biliares observou-se uma associação com a sobrevida ($p=0,014$). No entanto, dos 58 doentes com esta complicação 19 (32,7%) faleceram e 39 (67%) continuam vivos, enquanto que na ausência desta complicação 49 de 92 (53%) faleceram contra 43 (47%) doentes vivos. Ao excluir desta amostra os doentes que faleceram no primeiro mês após o transplante e que não desenvolveram complicações biliares, verificamos que dos 79 doentes sem complicações biliares 36 faleceram (46,2%) contra 43 doentes (53,7%) vivos e que dos 58 doentes restantes com esta complicação 19 faleceram (32,7 %) contra 39 (67,2 %) vivos. Desta forma a associação deixa de existir ($p=0,131$).

Não se encontrou qualquer associação entre o género ($p=0,296$), o grupo sanguíneo ($p=0,419$), o TIF ($p=0,797$), a compatibilidade ABO ($p=0,219$), as outras indicações para transplante (cirrose com $p=0,829$; FHA com $p=0,226$; CHC com $p=0,122$), as rejeições agudas e crónicas ($p=0,103$ e $0,512$), as complicações vasculares ($p=0,241$), infeções por CMV ($p=0,732$), os dados analíticos da primeira semana pós-operatória (ALT com $p=0,273$; AST com $p=0,517$; GGT com $p=0,751$; FA com $p=0,123$; BT com $p=0,118$), com o prognóstico dos doentes.

8. Última avaliação

8.1. Valores analíticos

Foi possível obter as análises sanguíneas de última revisão em 81 dos 82 indivíduos vivos. Entre os 81 doentes vivos, 65 (80,2%) apresentavam-se com hemoglobina >12 g/dL e 16 (19,8%) tinham valores inferiores; 70 (86,4%) tinham leucócitos entre 4 e $10 \times 10^9/L$ e 11 (13,6%) tinham valores alterados (sendo que 5 tinham valores $>10 \times 10^9/L$ e 6 tinham valores $<4 \times 10^9/L$); 50 (61,7%) tinham valores de plaquetas normais (entre 150 e $400 \times 10^9/L$) e 31 (38,3%) tinham valores inferior ao normal.

54 (66,7%) tinham valores de creatinina compreendidos entre 0,72 e 1,18 mg/dL, sendo que 27 (33,3%) tinham valores superiores; 69 (85,2%) tinham valores normais de glicose (60-109 mg/dL) e 12 (14,8%) tinham valores superiores ao normal, sendo que apenas um tinha valores superiores a 300 mg/dL.

78 (96,3%) tinham valores normais de protrombina (70-120%) e 3 (3,7%) tinham valores inferiores ao normal; 73 (90,1%) tinham valores normais de albumina (3,5-5,2 g/dL), havendo 8 (9,9%) com valores alterados, dos quais 7 com valores inferiores ao normal e 1 com valor superior ao normal; 66 (81,5%) apresentavam valores normais de TGP/ALT (<45 U/L) e 15 (18,5%) apresentavam valores superiores ao normal; 62 (76,5%) apresentavam valores de TGO/AST dentro dos parâmetros normais (<35 U/L) sendo que 19 (23,5%) tinham valores superiores ao normal; 52 (64,2%) tinham valores normais de FA (30-120 U/L), sendo que 29 (35,8%) tinham valores alterados; 47 (58%) tinham valores normais de GGT (<55 U/L) *versus* 34 (42%) com valores alterados; 64 (79%) tinham valores normais de BT (0,3-1,2 mg/dL) sendo que 17 (21%) tinham valores aumentados.

	Estatística descritiva					Percentis		
	N	Valor mínimo	Valor máximo	Valor médio	Desvio- Padrão	25	50	75
Hemoglobina	81	10,1	15,7	13,37	1,42	12,4	13,6	14,5
Leucócitos	81	2,2	13,9	6,48	2,17	5,25	6,1	7,5
Plaquetas	81	41	389	179,19	65,74	134,5	168	206
Creatinina	81	0,5	11,2	1,41	1,59	0,8	1,05	1,385
Glicose	81	73	326	99,53	30,75	85,5	94	105
Protrombinémia	81	63	115	87,03	11,24	79	86	96
Albumina	81	1,4	6	4,094	0,61	3,9	4,2	4,4
TGP	81	10	139	34,05	25,18	18,5	27	38,5
TGO	81	12	375	35,25	41,75	20,5	26	34,5
FA	81	28	388	124,15	80,02	69,5	103	135
GGT	81	4	1444	109,59	213,67	18	33	103
BT	81	0,2	4,6	0,91	0,68	0,5	0,7	1

Tabela I: Valores analíticos de última revisão de 82 doentes vivos.

8.2. Supressão imunitária

Foi possível colher dados referentes à terapêutica imunossupressora dos 82 doentes vivos, sendo que uma doente não recebia nenhum imunossupressor.

42 doentes (51,2%) encontravam-se a tomar Ciclosporina; 26 doentes (31,7%) estavam a tomar Tacrolimus; 18 doentes (21,9%) Prednisona; 36 doentes (43,9%) Micofenolato de Mofetil; 1 doente (1,2%) Azatioprina e 9 doentes (10,9%) Sirolimus.

39 estavam medicados em monoterapia *versus* 42 com terapêutica combinada.

Discussão

Este estudo retrospectivo analisou 179 transplantes efetuados nos primeiros 150 doentes dos HUC e a sua sobrevida aos 10 anos.

Nesta amostra obtivemos uma grande prevalência de PAF (43,3%) e cirrose (27,3%), sendo responsável pela maioria das indicações entre Outubro de 1992 e Janeiro de 1998.

A sobrevida aos 10 anos era significativamente melhor no grupo de PAF (70,8%) comparativamente à FHA (36,4%; $p=0,022$) e ao CHC (33,3%; $p=0,025$). Quando comparado com o grupo de cirrose (54,9%) não se observou diferença significativa ($p=0,234$) no tempo médio de sobrevida. Assim, podemos afirmar que os doentes com PAF beneficiaram mais com o transplante em comparação com os doentes transplantados por FHA e CHC, registando-se uma taxa de recorrência de 41,7% (5 em 12 doentes) neste último grupo.

Porém, a taxa de sobrevida maior obtida nos doentes com PAF ocorre parcialmente pela percentagem elevada de idades jovens nesse grupo. A diferença significativa entre a idade e a sobrevida ($p=0,001$) verificada nesta amostra é explicada pela elevada prevalência de PAF. Trata-se de um distúrbio neurodegenerativo autossómico dominante que se manifesta geralmente antes dos 40 anos de idade e cujo único tratamento consistia no transplante (Sousa et al., 2004).

Desde a introdução dos critérios de Milão em 1996 e a priorização dos candidatos com CHC para transplante através do MELD *score* em 2002, a taxa de recorrência neoplásica diminuiu significativamente, resultando numa melhoria da sobrevida a longo prazo (Ravaioli et al., 2004; Abrams P., Marsh W., 2010). Segundo os resultados do *European Liver Transplant Registry*, observou-se uma melhoria de 10% nos doentes transplantados por doenças neoplásicas malignas ao compararmos a taxa de sobrevida aos 12 meses atingida em meados dos anos 90 com a de 2007 (89%) (Adam et al., 2009). De acordo com estas *guidelines*, doentes com CHC e um nódulo único com diâmetro máximo de 5 cm ou até 3

nódulos com diâmetro máximo de 3 cm cada, sem invasão vascular ou metástases extra-hepáticas, têm alta probabilidade de obter ótimos resultados com o transplante (Adam et al., 2009).

No entanto, um grupo de doentes com diagnóstico de CHC, que alcançava taxas de sobrevida semelhantes, não abrangia estes critérios por apresentar tumores ligeiramente mais volumosos. Para que estes doentes possam beneficiar do mesmo tratamento, desenvolveram-se os critérios University of California, San Francisco (UCSF), que incluem doentes com um nódulo único com diâmetro máximo de 6,5 cm ou até 3 nódulos com diâmetro inferior a 4,5 cm perfazendo um total de 8 cm no máximo, sem invasão vascular (Adam et al., 2009). Embora muitos estudos apontem para uma taxa de sobrevida aos 5 anos superior à mínima aceitável de 50%, a expansão dos critérios de Milão continua a ser debatida enquanto o risco de recorrência for baseado na morfologia e não na biologia tumoral (Abrams P., Marsh W., 2010).

Quanto à idade dos transplantados, nesta amostra registou-se uma idade média de 39 anos, com uma idade máxima de 59 anos. Desde os anos 90 a idade média dos recetores tem vindo a aumentar de forma constante, sendo que, em 2001, 20% dos doentes atingiam uma idade superior a 60 anos (Adam et al., 2003). Embora não haja uma idade limite para o transplante, há evidências de que idades superiores a 60 estejam associadas a uma sobrevida menor e uma maior incidência de neoplasias (Collins et al., 2000).

Da mesma forma se observou um aumento na idade média do dador, tendo 20% uma idade superior a 60 anos em 2001 contra 10% em 1996, em relação com a escassez de órgãos disponíveis (Adam et al., 2003). Segundo o mesmo estudo, verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,001$) na sobrevida aos 5 anos entre os enxertos provenientes de dadores com idade inferior a 55 e superior a 60 anos (63% *versus* 52%, respetivamente) (Adam et al., 2003).

Nesta amostra, todos os transplantes sequenciais eram provenientes de doadores com PAF. Estudos que seguiram os doentes submetidos a transplantes sequenciais demonstraram a ocorrência de deposição de amiloide na pele e nos nervos, pelo que deverão ser submetidos a avaliação neurológica, patológica e clínica com o objetivo de avaliar a progressão para amiloidose TTR sistémica *de novo* e a necessidade para retransplante (Sousa et al., 2004).

No entanto, segundo o relatório anual da Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação (ASST), entre 2010 e 2011 houve uma diminuição de transplantes de fígados sequenciais (29,7%), resultante do aparecimento de terapêutica alternativa para doentes com PAF.

Quanto aos doentes submetidos a retransplante, o seu tempo médio de sobrevida está associado a resultados significativamente inferiores ao dos doentes com transplantes primários ($p < 0,021$), não sendo suficiente para rejeitar totalmente a hipótese de um retransplante em doentes que dele necessitam, por razões éticas e clínicas.

Desde o início da transplantação hepática, as complicações relacionadas com as vias biliares constituem uma causa principal de morbilidade, levando por vezes à perda do enxerto ou mesmo à morte (Verdonk et al., 2006). A sua elevada prevalência sugere uma susceptibilidade maior do epitélio biliar a lesão isquémica em comparação com os hepatócitos e o endotélio vascular (Sharma et al., 2008). Esta varia entre 6 a 35%, com uma tendência decrescente nos últimos anos desde os avanços das técnicas diagnósticas e terapêuticas (Verdonk et al., 2006). De facto, o tratamento feito por CPRE ou CPTH com dilatação ou colocação de uma prótese biliar, assim como a cirurgia reconstrutiva biliar têm resolvido a maioria dos casos (Verdonk et al., 2006).

No presente estudo, foi observada uma prevalência de 38,7%, com uma maior ocorrência de fugas biliares (41,3%) do que estenoses (15,5%), que poderá ser explicada pelo

uso frequente de drenos em T. Embora as vantagens do dreno biliar tenham sido o fácil acesso à árvore biliar e a redução da incidência das estenoses, estudos apontam para o abandono do uso do dreno pelos custos elevados e a incidência elevada de fugas no sítio de inserção do dreno ou após a sua remoção (Riediger et al., 2010).

Estudos iniciais indicam que fatores como a incompatibilidade ABO, a idade avançada do dador, o uso de órgãos de dador em coração parado, um tempo de isquémia fria e quente prolongado, a rejeição crónica, a presença de trombose da artéria hepática, de hepatite auto-imune ou colangite esclerosante primária, assim como a infeção por CMV contribuem para o aumento da taxa de estenoses não anastomóticas (Verdonk et al., 2006; Sharma et al., 2008), resultando por vezes na necessidade de um retransplante.

Segundo Adam et al., um tempo de isquémia fria superior a 12 horas compromete a sobrevida do enxerto ($p < 0,001$) (Adam et al., 2003). Nesta amostra verificou-se que em 10 casos se ultrapassou o limite de 12 horas, não havendo influência no prognóstico dos doentes ($p = 0,797$).

Assim como as complicações biliares, a trombose da artéria hepática e da veia porta podem ameaçar a sobrevida do enxerto e do doente transplantado. Entre os fatores que contribuem para a formação de trombose da artéria hepática fazem parte, entre outros, as variantes anatómicas das artérias do dador ou recetor, o diâmetro vascular pequeno, as imperfeições técnicas da anastomose e o fluxo microvascular arterial de alta resistência causado por rejeição aguda ou lesão severa de reperfusão. De igual modo, os fatores associados com trombose da veia porta são o diâmetro pequeno da veia porta ($< 5\text{mm}$), a trombose da veia porta pré-existente e a esplenectomia (Duffy et al., 2009).

No presente estudo, obtivemos uma taxa de complicações vasculares de 16,7% ($n = 25$), sem relação com a sobrevida dos doentes ($p = 0,241$). Estudos apontam para uma incidência de 8 a 15% de complicações vasculares pós-transplante, principalmente devido a problemas

arteriais (4 a 8%) e menos frequentemente por problemas a nível da veia porta (1 a 3%) ou da cava (<2%), detectados por meios ecográficos (Pérez-Saborido et al., 2011).

A suspeita de uma complicação arterial deverá ser confirmada com a ajuda da arteriografia para posterior fibrinólise, angioplastia ou colocação de uma prótese necessitando, por vezes, de tratamento cirúrgico com reanastomose arterial ou retransplante (Pérez-Saborido et al., 2011). No caso de trombose da veia porta ou hepática a revascularização percutânea e cirúrgica tem resolvido a maioria dos casos, estando o retransplante indicado nos restantes. Nesta amostra 5 dos 25 doentes foram submetidos a um retransplante com taxa de sobrevida subsequente inferior a 8 meses.

A sobrevida é igualmente desfavorecida pela existência de infeções bacterianas ($p=0,014$) no decurso do *follow-up*, dado que uma grande percentagem de doentes (61,3%) teve pelo menos uma infeção bacteriana. Estas infeções envolveram principalmente o trato urinário (36%), respiratório (26%) e a circulação sistémica (25%). Este achado, embora limitado pela natureza retrospectiva deste estudo, é consistente com estudos prévios que registaram taxas de incidência que chegam aos 80%, com um pico nos primeiros meses após o transplante (Del Pozo, 2008; Romero et al., 2011).

Com a emergência de uma terapêutica imunossupressora cada vez mais potente, as infeções bacterianas, assim como as infeções por CMV e oportunistas, têm sido um desafio no período pós-operatório imediato e a longo prazo (Romero et al., 2011). Para melhorar a qualidade de vida e a sobrevida destes doentes, torna-se importante conhecer as complicações infecciosas mais importantes e os seus fatores de risco (hospitalização prolongada, procedimentos invasivos como a manipulação do trato biliar, entre outros), o padrão local de resistência antimicrobiana e manter uma vigilância rigorosa (Romero et al., 2011).

Nesta amostra, a causa mais comum de morte após transplante é atribuída às infeções (34,3%), seguidas pelas causas cardiovasculares (28,3%), recidiva de doença maligna (13,4%), outras causas não hepáticas (20,9%) e causa hepática (2,9%).

Em conclusão, a transplantação hepática sofreu uma evolução rápida e impetuosa desde os anos 60, sendo hoje uma área altamente efetiva. Nesta amostra registou-se uma elevada frequência de complicações biliares e vasculares, sem, no entanto, condicionar a evolução destes doentes. Apenas as complicações infecciosas estiveram relacionadas com uma evolução menos favorável, tendo sido a causa mais frequente de morte a curto e a longo prazo.

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Doutor Luís Filipe Furtado Tomé, pela sugestão do tema e pelo estímulo e incentivo que fizeram despertar em mim um enorme interesse pelo “mundo” dos transplantes.

Aos médicos da Unidade de Transplantes Hepáticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra, nomeadamente ao Professor Doutor Fernando José Oliveira, Dr. José Geraldes, Dr. Carlos Bento, Dr. José Ferrão, Dr. Nuno Silva, à Dr^a. Susana Calretas e à Dr^a. Augusta Cipriano do Serviço de Anatomia Patológica, sem os quais a realização deste estudo teria sido impossível.

À enfermeira-chefe Emília, aos enfermeiros da Unidade de Transplantes Hepáticos e às secretárias clínicas Susana, Hélia e Isabel, por todo o carinho ao longo deste percurso.

Referências bibliográficas

- Abrams P., Marsh W. (2010). Current Approach to Hepatocellular Carcinoma. *Surg Clin N Am.* 90:803-816.
- Adam R., McMaster P., O’Grady J.G., Castaing D., Klempnauer J.L. et al. (2003). Evolution of Liver Transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplantation.* 9:1231-1243.
- Adam, R., Hoti E. (2009). Liver Transplantation: The Current Situation. *Seminars in Liver Disease.* 29:3-18.
- Collins B.H., Pirsch J.D., Becker Y.T. et al. (2000). Long-term results of liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation.* 70:780-783.
- Del Pozo J.L. (2008). Update and actual trends on bacterial infections following liver transplantation *World Journal of Gastroenterology.* 14:4977-4983.
- Duffy J.P., Hong J.C., Farmer D.G., Ghobrial R.M., Yersiz H., Hiatt J.R., Busuttil R.W. (2009). Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. *American College of Surgeons.* 208:896-903.
- Pérez-Saborido B., Pacheco-Sánchez D., Barrera-Rebollo A. et al. (2011). Incidence, Management, and Results of Vascular Complications After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 43:749-750.
- Ravaioli M., Ercolani G., Cescon M., Vetrone G. et al. (2004). Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Further Considerations on Selection Criteria. *Liver Transplantation.* 10:1195-1202.
- Riediger C., Müller M., Michalski C., 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 Transplantation.* 16:705-717.
- Romero F., Razonable R. (2011). Infections in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology.* 3:83-92.
- Sharma S., Gurakar A., Jabbour N. (2008). Biliary Strictures Following Liver Transplantation: Past, Present and Preventive Strategies . *Liver Transplantation.* 14:759-769.
- Sousa M., Ferrão J., Fernandes R., Guimarães A., Gerales J.B., Perdigoto R., Tomé L., Mota O., Negrão L., Furtado A.L., Saraiva M.J. (2004). Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Laboratory Investigation.* 84:865-873.

- Starzl T.E., Marchioro T. L., Von Kaulla K.N., Hermann G. et al. (1963). Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 117:659-676.
- Verdonk R., Buis C., Porte R.J., Haagsma E. (2006). Biliary complications after liver transplantation: A review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 243:89-101.
- Verdonk, R., Van den Berg A.P., Slooff M.J.H., Haagsma E.B. (2007). Liver transplantation: an update. *The Journal of Medicine.* 65:372-380.