



**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**

**LUÍS MIGUEL AZEREDO LOPES DE MOURA PAIXÃO**

***RETRANSPLANTES NO PROGRAMA DE  
TRANSPLANTE HEPÁTICO DOS HUC – FREQUÊNCIA,  
CAUSA E RESULTADOS***

**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA**

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

**MARÇO DE 2012**

## Índice

Resumo .....	pág. 3
Introdução .....	pág. 7
Objectivo .....	pág. 9
Material e Métodos .....	pág. 10
Resultados .....	pág. 13
Discussão .....	pág. 33
Bibliografia.....	pág. 41
Agradecimentos.....	pág. 44

## Resumo

**Introdução** - A retransplantação hepática é a única opção terapêutica para doentes com falência irreversível do enxerto. No entanto, afigura-se controversa, uma vez que é mais complicada, tem menor sobrevida e envolve mais custos que a transplantação primária.

**Objectivo** - Com este estudo pretende-se analisar as circunstâncias e os resultados de todos os retransplantes hepáticos efectuados em doentes adultos no programa de transplante hepático dos Hospitais da Universidade de Coimbra, até 31.12.2010.

**Materiais e Métodos** - Foi feita uma análise retrospectiva dos processos de 83 doentes adultos, a que correspondem todos os retransplantes feitos no nosso programa (99) desde o seu início em 1992 até 31.12.2010. Foram analisadas, entre outras, as seguintes variáveis: indicações dos retransplantes, sobrevida e causas de morte dos doentes, o tempo entre retransplantes, a presença de complicações vasculares, biliares ou infecciosas. A amostra era constituída por 54 homens e 29 mulheres. A idade média, à data do primeiro transplante, era de  $38,24 \pm 11,3$  anos.

**Resultados** - A frequência de retransplantes sobre o número total de transplantes foi de 11%. As principais indicações para retransplante hepático foram: a disfunção primária do enxerto, a trombose da artéria hepática, a cirrose biliar secundária e a rejeição crónica. 58,6% dos retransplantes foram precoces. A sobrevida global para os 83 doentes foi de 77,8%, 57,8% e 44,4%, respectivamente, aos 1, 5 e 10 anos de seguimento após o primeiro transplante. As principais causas de óbito foram a sépsis, as complicações no peri-operatório e a falência multiorgânica. A 31.12.2010, 39 dos 83 doentes retransplantados estavam mortos.

Dos 99 retransplantes, houve complicações biliares em 26% dos casos, complicações vasculares em 15% casos e infecções bacterianas em 65% dos casos.

**Conclusão** - Os resultados dos retransplantes hepáticos efectuados nos Hospitais da Universidade de Coimbra são equiparáveis aos de outros centros semelhantes.

**Palavras-Chave:**

Retransplante hepático, causas, sobrevida, frequência, complicações.

## Abstract

**Introduction** - Liver retransplantation is the only therapeutic option for the irreversible failure of a graft. However, it is controversial as it is more complicated, has a lower survival rate and involves more costs, when compared with primary transplantation.

**Purpose** - The aim of this study is to analyze the circumstances and results of all the liver retransplants made in adult patients at the Transplant program of the University Hospital of Coimbra, until 31.12.2010.

**Methods** - A retrospective analysis was conducted of the process of 83 retransplanted adult patients corresponding to all the retransplants (99) made in our program since its foundation in 1992 until 31.12.2010. Variables analyzed included, among others, indications for retransplant, causes of death, patient survival, the time between retransplants, vascular, biliary and infectious complications. There were 54 men and 29 women. The mean age at the time of the first transplant was  $38,24 \pm 11,3$  years.

**Results** - The frequency of retransplants was 11% of the total transplants. The main indications for liver retransplantation were primary non-function, hepatic artery thrombosis, biliary complications and chronic rejection. 58,6% of the retransplants were performed within the first post-transplant month. The overall survival for these 83 patients was 77,8%, 57,8% and 44,4% at 1, 5 and 10 years after the primary transplant, respectively. The main causes of death were sepsis, peri-operative complications and multi-organic failure. In 31.12.2010, 39 of the 83 patients were dead. Of the 99 retransplants, there were biliary complications in 26%, vascular complications in 15% and bacterial infections in 65%.

**Conclusion** - The liver retransplants executed in the University Hospital of Coimbra can be compared to those executed in other experienced centers.

**Key Words**

Liver retransplantation, causes, survival, frequency, complications.

## Introdução

A transplantação hepática é uma modalidade terapêutica que tem sido a salvação para muitos doentes com doença hepática em estadio avançado.<sup>20</sup> Desde o primeiro transplante hepático ortotópico, realizado por Thomas Starzl em 1963, têm-se registado avanços significativos, através, entre outros, da evolução e aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, de melhores cuidados peri-operatórios, da melhoria no processo de colheita e preservação de órgãos, e através do desenvolvimento na área da imunossupressão.<sup>23</sup> Assim, também as sobrevidas pós-transplante têm progressivamente melhorado, registando-se actualmente uma sobrevida a um ano que ultrapassa os 80%, aos 5 anos superior a 70%, e aos 10 anos superior a 65%.<sup>23</sup> É, pois, o tratamento de eleição para doentes apropriadamente seleccionados com doença hepática em estadio final<sup>20</sup>, conferindo-lhes uma qualidade de vida satisfatória<sup>5</sup>; esta qualidade de vida tem sido descrita, inclusivamente, em casos de doentes com até 30 anos pós-transplante.<sup>4</sup>

No entanto, em certas situações, e por várias razões, existe uma falência irreversível do enxerto<sup>20</sup>, sendo a retransplantação hepática a única opção terapêutica para estes doentes.<sup>15,23</sup> Este fenómeno pode ser agudo/precoces, assumindo a situação foros de grande gravidade, procedendo-se à retransplantação nos primeiros 30 dias pós-transplante; ou crónico/tardio, havendo mais tempo para se programar a retransplantação hepática (feita após os primeiros 30 dias pós-transplante).<sup>15</sup>

Como principais causas de retransplante precoce temos: a disfunção primária do enxerto (PNF), as complicações por razões técnicas da cirurgia, a rejeição celular aguda (RCA), e as complicações infecciosas de origem biliar. Como principais causas de retransplante tardio (normalmente por cirurgia electiva) temos: a rejeição celular crónica (RCC), a trombose da artéria hepática (TAH), as complicações biliares, e a recorrência da doença primária.<sup>15</sup>

Independentemente da altura do retransplante, actualmente, as causas mais frequentes de dano irreversível do enxerto e conseqüente retransplante hepático são: a PNF, a TAH, as complicações biliares (principalmente devido a estenose da via biliar e a fuga biliar), a RCC e a recorrência da doença primária (especialmente em casos de HCV).<sup>8,20,23</sup>

A retransplantação hepática está associada a vários tipos de complicações pós-transplante. 50% das mortes pós-retransplante ocorrem nos primeiros 3 meses e devem-se a complicações precoces que estão principalmente associadas a aspectos técnicos da cirurgia (de elevado grau de dificuldade), que apresenta um índice alto de complicações imediatas (como hemorragia intra-abdominal e infecção pós-operatória).<sup>15</sup>

Para combater a escassez de órgãos dadores (maioritariamente órgãos de cadáver) são, em determinadas situações, usados órgãos de dadores vivos (Transplante Sequencial) com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF)<sup>9</sup> e, em certos casos de emergência, são também usados órgãos com incompatibilidade do sistema ABO e ainda órgãos divididos.<sup>7</sup>

A retransplantação representa um importante contributo para a sobrevida global dos transplantados hepáticos<sup>8,20,23</sup>; no entanto, está sempre associada a uma maior mortalidade e morbidade que no primeiro transplante<sup>8,15,23</sup>, sendo as sobrevidas após retransplantação ao primeiro ano, aos 5 anos e aos 10 anos, respectivamente, de 61%, 53,7% e 50,1%.<sup>2</sup> A incidência de retransplantes situa-se entre 9% e 30% de todos os transplantes hepáticos<sup>8</sup>, sendo que certos doentes recebem três, quatro ou mais transplantes.<sup>23</sup> Quanto maior o número de retransplantes por doente, menor é a sobrevida destes<sup>23</sup>; assim, actualmente, a retransplantação hepática afigura-se controversa do ponto de vista médico, ético e económico.<sup>8</sup>



## **Objectivo**

Os momentos e as circunstâncias em que os retransplantes hepáticos ocorrem no programa de Transplante Hepático dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) nunca foram estudados de uma forma sistemática, embora o programa já tenha quase 20 anos de existência (início em 1992). Esta reflexão seria um passo importante na avaliação da qualidade dos cuidados prestados, tendo relevância a identificação de possíveis causas sistemáticas que possam condicionar a evolução dos doentes. Assim, com este trabalho pretende-se analisar todos os casos em que se observou a necessidade de retransplantar doentes adultos no correspondente programa dos HUC até 31.12.2010, avaliando o enquadramento e a evolução dos doentes.

## **Material e Métodos**

### **Seleção e Caracterização dos Doentes**

Foi realizado um estudo retrospectivo através da análise dos processos clínicos de 83 doentes do programa de Transplante Hepático dos HUC, com idade superior a 17 anos, submetidos a pelo menos um retransplante hepático desde o início do programa (1992) até 31.12.2010.

Dos 83 doentes seleccionados, foram registados dados epidemiológicos, incluindo o sexo, a idade e o grupo sanguíneo (sistema ABO). Foram também registados o número de retransplantes hepáticos por doente, as datas dos transplantes e a frequência de retransplantes e de transplantes duplos.

### **Enquadramento e Evolução dos Doentes**

Foi consultado o Processo Único (PU) de cada doente, até à data de 31.12.2010.

Pesquisou-se a patologia de base que constituiu indicação para a realização do primeiro transplante hepático, assim como as causas dos retransplantes subsequentes.

Foram pesquisadas informações relativas à cirurgia do transplante e retransplante, nomeadamente, o tipo de anastomose biliar efectuado, a utilização ou não de tubo em T de Kehr e o tempo de Isquémia Fria do enxerto. Anotaram-se ainda a compatibilidade sanguínea (sistema ABO) entre o dador e o receptor e informações sobre a sequencialidade do transplante (considerando normais os transplantes que não eram sequenciais e distinguindo dois tipos de transplante sequencial: um, em que o doente submetido a transplante é receptor de um fígado PAF, e outro, em que o doente submetido a transplante é dador de um fígado PAF).

Registaram-se igualmente os dados acerca de complicações pós transplantes e retransplantes hepáticos, considerando complicações biliares (estenoses, fugas biliares,

colocações de próteses, cirurgias e remoção de tubo em T de Kehr), complicações vasculares (TAH, estenose arterial (EA), trombose da veia porta (TVP) e trombose das veias supra-hepáticas (TSH)) e complicações infecciosas (bacterianas, por citomegalovírus (CMV) ou fúngicas).

Os relatórios do Serviço de Anatomia Patológica foram consultados para apurar casos de RCC e/ou de RCA, tendo em consideração a presença ou não de situações de rejeição celular aguda severa.

Anotaram-se os óbitos com as respectivas datas e causas. Registou-se também a percentagem de óbitos em relação com o número de transplantes por doente e com o tempo de seguimento.

Foi igualmente calculado o intervalo de tempo entre retransplantes para cada doente, sendo os retransplantes classificados como precoces (até 30 dias) ou tardios (mais de 30 dias), e anotado o tempo de vida dos enxertos.

Calculou-se a sobrevida dos doentes aos 1, 5 e 10 anos de seguimento (desde a data do primeiro transplante).

Registou-se a média dos valores analíticos (Hemoglobina, Leucócitos, Plaquetas, Creatinina, Glicose, Protrombinémia (Quick), Albumina, Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), Gama-glutamyltranspeptidase (GGT), Fosfatase alcalina (FA) e Bilirrubina total (BT)), para os 44 doentes vivos, na última observação feita (até 31.12.2010).

### **Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada com recurso a Software Estatístico (SPSS versão 20.0 – IBM®) e ao programa Microsoft Office Excel 2010. Fez-se a estatística descritiva das diferentes variáveis em estudo, registando frequências, médias e respectivos desvios-padrão (apresentando como valor médio  $\pm$  desvio-padrão). Foi usado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*

*com correcção de Lilliefors* para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis, e o *teste paramétrico t-Student*, para comparar, entre géneros, as médias da idade ao primeiro transplante. Para a análise da sobrevida, utilizaram-se ainda as *curvas de Kaplan-Meier*, com recurso ao *teste log-rank* para comparar sobrevidas entre grupos com diferente número de retransplantes. Considerou-se estatisticamente significativo um  $p < 0,05$ .

## Resultados

### 1. Características dos Doentes

Dos 83 doentes estudados, 54 eram do sexo masculino (65,1% dos doentes) e 29 do sexo feminino (34,9% dos doentes).

A idade média dos doentes à data do primeiro transplante hepático era de  $38,24 \pm 11,3$  anos, sendo que as idades variavam entre um mínimo de 18 anos e um máximo de 62 anos. Considerando apenas doentes do sexo masculino, a média de idades era de  $37,81 \pm 11,1$  anos, enquanto a idade média das mulheres era de  $39,03 \pm 11,8$  anos; porém, a diferença entre estas médias nos dois sexos não é estatisticamente significativa ( $t(81) = -0,467$  com  $p = 0,642$ ).

Quanto ao grupo sanguíneo (sistema ABO), 47 doentes eram do grupo sanguíneo A (56,6% dos doentes), 26 doentes eram do grupo sanguíneo O (31,3% dos doentes), 8 doentes eram do grupo sanguíneo B (9,6% dos doentes) e 2 doentes eram do grupo sanguíneo AB (2,4% dos doentes).

Quanto ao número de retransplantes, 69 doentes (83,1% dos doentes) fizeram apenas 1 retransplante, 12 doentes (14,5% dos doentes) fizeram 2 retransplantes, e 2 doentes (2,4% dos doentes) fizeram 3 retransplantes. Até 31.12.10, o número total de transplantes foi de 896, o de retransplantes foi de 99, e o de retransplantes múltiplos 16, sendo, assim, a percentagem de retransplantes de aproximadamente 11%, e a de retransplantes múltiplos de 1,8%, do número total de transplantes hepáticos.

Em relação a transplantes duplos, foram submetidos apenas 2 dos 83 doentes (2,4% dos doentes), sendo que em ambos os casos se tratou de um transplante renal associado ao transplante hepático.

## 2. 1º Transplante

### 2.1. Causas

Em 9 dos 83 doentes (10,8%), estiveram envolvidas 2 causas distintas (em 8 casos uma associação de um Tumor e um tipo de Cirrose, e num caso uma associação de PAF e Síndrome de Budd-Chiari). Considerando, deste modo, um total de 92 causas para 83 doentes, obteve-se, assim, a seguinte distribuição:

Tabela I: Causas do primeiro transplante hepático.

<b>Causas do 1º Transplante:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
PAF	38,0%	35
Cirrose	35,9%	33
Tumor	9,8%	9
Falência Hepática Aguda (FHA)	7,6%	7
Síndrome de Budd-Chiari	4,3%	4
Colangite Esclerosante	2,2%	2
Défice de Alfa 1 Anti-Tripsina	1,1%	1
Adenoma	1,1%	1

Dos 9 doentes que tiveram como causa do 1º transplante Tumor, 7 (77,77%) tinham Carcinoma Hepato-celular e 2 (22,23%) tinham outros tumores hepáticos (1 doente por nódulo hepático e 1 doente por teratoma hepático maligno).

Em relação aos 33 doentes cirróticos, a causa de cirrose teve a seguinte distribuição:

Tabela II: Causas de cirrose dos 33 doentes cirróticos

<b>Causas de Cirrose:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
Alcoólica	45,5%	15
Hepatite C	15,2%	5
Hepatite B	12,1%	4
Causa Desconhecida	12,1%	4
Doença de Wilson	6,1%	2
Cirrose Biliar Primária	3,0%	1
Hepatite Auto-Imune	3,0%	1
Atrésia das Vias Biliares Extra-Hepáticas	3,0%	1

## 2.2. Anastomose Biliar

Obteve-se a seguinte distribuição: em 54,2% (45 doentes) por latero-lateral (LL); em 37,3% (31 doentes) por topo-a-topo (TT); em 2,4% (2 doentes) por topo-lateral (TL); em 1,2% (1 doente) por hepato-jejunostomia (HJ); e em 4,8% (4 doentes) não se fez anastomose (drenagem externa).

## 2.3. Tubo em T de Kehr

Foi usado em 30,1% dos transplantes (em 25 dos 83 doentes).

## 2.4. Tempo de Isquémia Fria

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que, para os restantes 82, este tempo teve a duração média de  $564,4 \pm 143,7$  minutos, variando os valores entre um mínimo de 178 minutos e um máximo de 930 minutos.

## 2.5. Compatibilidade ABO

Registou-se a distribuição seguinte: 72,3% (60 doentes) eram isogrupais; 18,1% (15 doentes) eram compatíveis, não sendo do mesmo grupo sanguíneo; e 9,6% (8 doentes) não eram compatíveis.

## 2.6. Transplante Sequencial

Obteve-se a seguinte distribuição: 74,7% (62 doentes) foram normais; 18,1% (15 doentes) foram sequenciais, sendo o doente submetido a transplante dador de um fígado PAF; e 7,2% (6 doentes) foram sequenciais, sendo o doente submetido a transplante receptor de um fígado PAF.

## 2.7. Complicações Biliares

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que, para os 82 restantes, se verificou que 73,2% (60 doentes) não tiveram complicações biliares enquanto 26,8% (22 doentes) tiveram.

Dos 22 doentes que tiveram complicações biliares, e considerando que, desses, 12 doentes (54,5%) tiveram mais de uma complicação biliar, estas tiveram a seguinte distribuição (identificando um total de 41 complicações para 22 doentes):

Tabela III: Complicações biliares no primeiro transplante

<b>Complicação Biliar:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
Estenose Biliar	36,6%	15
Prótese na Via Biliar	24,4%	10
Fuga Biliar	21,9%	9
Remoção de Tubo em T de Kehr	12,2%	5
Operação	4,9%	2



## 2.8. Complicações Vasculares

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que para os outros 82 se constatou que 56,1% (46 doentes) não tiveram complicações vasculares enquanto 43,9% (36 doentes) tiveram.

Dos 36 doentes que tiveram complicações vasculares, e considerando que, desses, 8 doentes (22,2%) tiveram mais de uma complicação vascular, estas tiveram a seguinte distribuição (identificando um total de 45 complicações para 36 doentes):

Tabela IV: Complicações vasculares no primeiro transplante

<b>Complicação Vascular:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
TAH	51,1%	23
TVP	24,4%	11
EA	17,8%	8
TSH	6,7%	3

## 2.9. Complicações Infecciosas

Em relação a infecções bacterianas, após o transplante, 50,6% (42 doentes) não tiveram, enquanto 49,4% (41 doentes) tiveram.

Em relação a infecções por CMV, após o transplante, 92,8% (77 doentes) não tiveram, enquanto 7,2% (6 doentes) tiveram.

Em relação a infecções fúngicas, após o transplante, 84,3% (70 doentes) não tiveram, enquanto 15,7% (13 doentes) tiveram.

### **2.10. Rejeição Celular Crónica**

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que, para os restantes 82, se verificou que 85,4% (70 doentes) não tiveram rejeição celular crónica e 14,6% (12 doentes) tiveram.

### **2.11. Rejeição Celular Aguda**

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que, para os restantes 82, se constatou que 67,1% (55 doentes) não tiveram rejeição celular aguda e 32,9% (27 doentes) tiveram.

Dos 27 doentes que tiveram rejeição celular aguda, 4 doentes tiveram rejeição aguda severa (14,8% dos doentes que tiveram rejeição celular aguda e 4,9% do total de doentes).

### 3. 2º Transplante (1º Retransplante)

#### 3.1. Causas

Em 6 dos 83 doentes (8,43%) estiveram envolvidas 2 causas distintas (2 casos de associação entre TAH e Cirrose Biliar Secundária (CBS), 1 caso de associação entre TAH com PNF, 1 caso de associação entre TVP com PNF, 1 caso de associação entre PNF e RCA e 1 caso de associação entre PAF e Síndrome de Budd-Chiari). Considerando, deste modo, um total de 89 causas para 83 doentes, obteve-se, assim, a seguinte distribuição:

Tabela V: Causas do primeiro retransplante hepático.

<b>Causas do 1º Retransplante:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
PNF	36,0%	32
TAH	19,1%	17
CBS	14,6%	13
RCC	10,1%	9
HCV	4,5%	4
TVP	4,5%	4
HBV	2,3%	2
Síndrome de Budd-Chiari	2,3%	2
Carcinoma Hepatocelular	1,1%	1
FHA	1,1%	1
RCA	1,1%	1
TSH	1,1%	1
PAF	1,1%	1
Abcessos Hepáticos Múltiplos	1,1%	1

### **3.2. Anastomose Biliar**

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que para os restantes 82, a anastomose biliar teve a seguinte distribuição: em 46,3% (38 doentes) por LL; em 34,2% (28 doentes) por TT; em 1,2% (1 doente) por TL; em 9,8% (8 doentes) por HJ; e em 8,5% (7 doentes) não se fez anastomose (drenagem externa).

### **3.3. Tubo em T de Kehr**

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que, para os outros 82, foi usado em 36,6% dos transplantes (30 doentes).

### **3.4. Tempo de Isquémia Fria**

Não se conseguiu apurar informação em 2 dos 83 doentes, sendo que para os restantes 81, esse tempo foi em média de  $429,6 \pm 177,6$  minutos, variando os valores entre um mínimo de 93 minutos e um máximo de 925 minutos.

### **3.5. Compatibilidade ABO**

Não se conseguiu apurar informação em 3 dos 83 doentes, sendo que, para os 80 restantes, a compatibilidade ABO teve a seguinte distribuição: 66,3% (53 doentes) eram isogrupais; 25,0% (20 doentes) eram compatíveis, não sendo do mesmo grupo sanguíneo; e 8,7% (7 doentes) não eram compatíveis.

### **3.6. Transplante Sequencial**

Não se conseguiu apurar informação em 2 dos 83 doentes, sendo que para os restantes 81, 86,4% (70 doentes) foram normais e 13,6% (11 doentes) foram sequenciais, em que o doente submetido a transplante era receptor de um fígado PAF.

### 3.7. Complicações Biliares

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que para os restantes 82, se verificou que 73,2% (60 doentes) não tiveram complicações biliares e 26,8% (22 doentes) tiveram.

Dos 22 doentes que tiveram complicações biliares, e considerando que, destes, 6 doentes (27,27%) tiveram mais de uma complicação biliar, estas tiveram a seguinte distribuição (identificando um total de 31 complicações para 22 doentes):

Tabela VI: Complicações biliares no primeiro retransplante

<b>Complicação Biliar:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
Remoção de Tubo em T de Kehr	29,0%	9
Fuga Biliar	25,8%	8
Estenose Biliar	22,6%	7
Prótese na Via Biliar	16,1%	5
Operação	6,5%	2

### 3.8. Complicações Vasculares

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que para os 82 restantes, se constatou que 84,1% (69 doentes) não tiveram complicações vasculares enquanto 15,9% (13 doentes) tiveram.

Dos 13 doentes que tiveram complicações vasculares, e considerando que, desses, 2 doentes (15,38%) tiveram mais de uma complicação vascular, estas tiveram a seguinte distribuição (identificando um total de 15 complicações para 13 doentes):

Tabela VII: Complicações vasculares no primeiro retransplante

<b>Complicação Vascular:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
TVP	46,7%	7
TSH	33,3%	5
TAH	20,0%	3

### **3.9. Complicações Infeciosas**

Em relação a infecções bacterianas, após o transplante, 32,5% (27 doentes) não tiveram, enquanto 67,5% (56 doentes) tiveram.

Em relação a infecções por CMV, após o transplante, 84,3% (70 doentes) não tiveram, enquanto 15,7% (13 doentes) tiveram.

Em relação a infecções fúngicas, após o transplante, 69,9% (58 doentes) não tiveram, enquanto 30,1% (25 doentes) tiveram.

### **3.10. Rejeição Celular Crónica**

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que, para os restantes 82, se verificou que 93,9% (77 doentes) não tiveram enquanto 6,1% (5 doentes) tiveram.

### **3.11. Rejeição Celular Aguda**

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 83 doentes, sendo que para os 82 restantes, se constatou que 65,9% (54 doentes) não tiveram e 34,1% (28 doentes) tiveram.

Dos 28 doentes que tiveram rejeição celular aguda, 6 doentes tiveram rejeição aguda severa (21,43% dos doentes que tiveram rejeição celular aguda e 7,3% do total de doentes).

#### 4. **3º Transplante (2º Retransplante)**

##### 4.1. Causas

Obteve-se a seguinte distribuição:

Tabela VIII: Causas do segundo retransplante hepático.

<b>Causas do 2º Transplante:</b>	<b>Percentagem:</b>	<b>Número de casos:</b>
PNF	71,4%	10
TAH	14,3%	2
TVP	7,1%	1
PAF	7,1%	1

##### 4.2. Anastomose Biliar

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 14 doentes, sendo que, para os 13 restantes, se obteve a seguinte distribuição: em 23,1% (3 doentes) por LL; em 61,5% (8 doentes) por TT; e em 15,4% (2 doentes) não se fez anastomose (drenagem externa).

##### 4.3. Tubo em T de Kehr

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 14 doentes, sendo que, para os outros 13, foi usado em 61,5% dos transplantes (8 doentes).

##### 4.4. Tempo de Isquémia Fria

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 14 doentes, sendo que, para os restantes 13, esse tempo foi em média de  $431,8 \pm 228,5$  minutos, variando os valores entre um mínimo de 175 minutos e um máximo de 1050 minutos.

#### **4.5. Compatibilidade ABO**

Obteve-se a seguinte distribuição: 57,1% (8 doentes) eram isogrupais; 14,3% (2 doentes) eram compatíveis, não sendo do mesmo grupo sanguíneo; e 28,6% (4 doentes) não eram compatíveis.

#### **4.6. Transplante Sequencial**

Em 78,6% (11 doentes) dos doentes foram normais; e em 21,4% (3 doentes) foram sequenciais em que o doente submetido a transplante era receptor de um fígado PAF.

#### **4.7. Complicações Biliares**

Apurou-se que 71,4% (10 doentes) não tiveram complicações biliares e 28,6% (4 doentes) tiveram.

Dos 4 doentes que tiveram complicações biliares, estas tiveram a seguinte distribuição: 2 doentes (50%) por Estenose Biliar e 2 doentes (50%) por Fuga Biliar.

#### **4.8. Complicações Vasculares**

Apurou-se que 85,7% (12 doentes) não tiveram complicações vasculares, enquanto 14,3% (2 doentes) tiveram.

Dos 2 doentes que tiveram complicações vasculares, estas tiveram a seguinte distribuição: 1 doente (50%) por EA e 1 doente (50%) por TVP.

#### **4.9. Complicações Infecciosas**

Em relação a infecções bacterianas, após o transplante, 42,9% (6 doentes) não tiveram, enquanto 57,1% (8 doentes) tiveram.

Em relação a infecções por CMV, após o transplante, 92,9% (13 doentes) não tiveram, enquanto 7,1% (1 doente) tiveram.



Em relação a infecções fúngicas, após o transplante, 71,4% (10 doentes) não tiveram, enquanto 28,6% (4 doentes) tiveram.

#### **4.10. Rejeição Celular Crónica**

Não se conseguiu apurar informação em 1 dos 14 doentes, sendo que, para os restantes 13, se verificou que 92,9% (13 doentes) não tiveram rejeição celular crónica e 7,1% (1 doente) tiveram.

#### **4.11. Rejeição Celular Aguda**

Apurou-se que 85,7% (12 doentes) não tiveram rejeição celular aguda e 14,3% (2 doentes) tiveram.

Dos 2 doentes que tiveram rejeição celular aguda, nenhum doente teve rejeição aguda severa.

## **5. 4º Transplante (3º Retransplante)**

### **5.1. Causas**

Em 100% dos doentes a causa foi PNF (2 doentes).

### **5.2. Anastomose Biliar**

Obteve-se a seguinte distribuição: em 50% (1 doente) por TT e em 50% (1 doente) não se fez anastomose (drenagem externa).

### **5.3. Tubo em T de Kehr**

Foi usado em 100% dos transplantes (2 doentes).

### **5.4. Tempo de Isquémia Fria**

O tempo de Isquémia Fria do órgão transplantado foi em média de  $302,5 \pm 53$  minutos, variando os valores entre um mínimo de 265 minutos e um máximo de 340 minutos.

### **5.5. Compatibilidade ABO**

Foram 100% isogrupais (2 doentes).

### **5.6. Transplante Sequencial**

Foram 100% normais (2 doentes).

### **5.7. Complicações Biliares**

Nenhum doente teve complicações biliares.

### **5.8. Complicações Vasculares**

Nenhum doente teve complicações vasculares.

### **5.9. Complicações Infecciosas**

Em relação a infecções bacterianas, após o transplante, 50% (1 doente) não teve infecções bacterianas, enquanto 50% (1 doente) teve.

Em relação a infecções por CMV, após o transplante, 100% não tiveram infecção (2 doentes).

Em relação a infecções fúngicas, após o transplante, 100% tiveram infecções (2 doentes).

### **5.10. Rejeição Celular Crónica**

Em 100% dos doentes não houve rejeição celular crónica (2 doentes).

### **5.11. Rejeição Celular Aguda**

Em 100% dos doentes não houve rejeição celular aguda (2 doentes).

## 6. Óbitos

A 31.12.2010, 44 doentes (53%) estavam vivos e 39 doentes (47%) tinham falecido.

Tabela IX: Causas de morte dos retransplantados

Causas de Morte	Percentagem	Número de Doentes
Sépsis	30,8%	12
Complicações no Peri-Operatório	20,5%	8
Falência Multiorgânica	17,9%	7
Choque Hemorrágico	12,8%	5
Patologia Cardíaca	12,8%	5
Recidiva Tumoral	2,6%	1
Rejeição Celular Crónica	2,6%	1

Em termos de tempo de vida entre a data do primeiro transplante e o óbito, dos 39 doentes que faleceram, apurou-se que 14 doentes (35,9%) tinham falecido antes dos primeiros 3 meses de seguimento, 18 doentes (46,1%) tinham falecido antes do primeiro ano de seguimento, 31 doentes (79,5%) antes dos 5 anos de seguimento e 36 doentes (92,3%) antes dos 10 anos de seguimento.

Considerando o tempo entre a data do primeiro retransplante e o óbito, dos 39 doentes que faleceram, apurou-se que 26 doentes (66,7%) tinham falecido antes dos primeiros 3 meses de seguimento, 31 doentes (79,5%) tinham falecido antes do primeiro ano de seguimento, 36 doentes (92,3%) antes dos 5 anos de seguimento e 37 doentes (94,9%) antes dos 10 anos de seguimento.

## 7. Retransplante Precoce/Tardio

Em relação ao primeiro retransplante, dos 83 doentes, 44 (53%) realizaram um retransplante precoce e 39 (47%) realizaram um retransplante tardio.

Em relação ao segundo retransplante, dos 14 doentes, 12 (85,7%) realizaram um retransplante precoce e 2 (14,3%) realizaram um retransplante tardio.

Em relação ao terceiro retransplante, os 2 doentes realizaram um retransplante precoce.

Considerando todos os retransplantes em conjunto, obtém-se a seguinte distribuição: 58 retransplantes precoces (58,6%) e 41 retransplantes tardios (41,4%).

## 8. Tempo de vida dos enxertos

O tempo médio de vida (em dias) dos transplantes hepáticos, em relação ao número de retransplantes por doente, teve os seguintes valores:

Tabela X: Tempo médio de vida (em dias) dos enxertos VS número do retransplantes.

Número do retransplante:	Média (dias):	Desvio- Padrão:	Valor Mínimo:	Valor Máximo:
1	1235,12	1681,535	0	6083
2	972,43	1542,397	1	4491
3	15,50	16,263	4	27

## 9. Sobrevida

A sobrevida dos doentes retransplantados foi calculada, a partir da data do primeiro transplante, aos 1, 5 e 10 anos, tendo em consideração apenas os doentes que tinham o respectivo tempo de seguimento a 31.12.2010 (colocando ao lado de cada percentagem o número de doentes vivos sobre o número de doentes considerado).

Tabela XI: Sobrevida aos 1, 5 e 10 anos dos retransplantados hepáticos.

Grupo de doentes:	Sobrevida a 1 ano:	Sobrevida a 5 anos:	Sobrevida a 10 anos:
Globalidade dos doentes	77,8% (63/81)	57,8% (37/64)	44,4% (20/45)
Submetidos a um só retransplante	82,1% (55/67)	57,7% (30/52)	44,4% (16/36)
Submetidos a 2 ou 3 retransplantes	71,4% (10/14)	58,3% (7/12)	44,4% (4/9)

De referir que a sobrevida ao primeiro ano dos doentes que foram submetidos a 3 retransplantes foi de 0%.

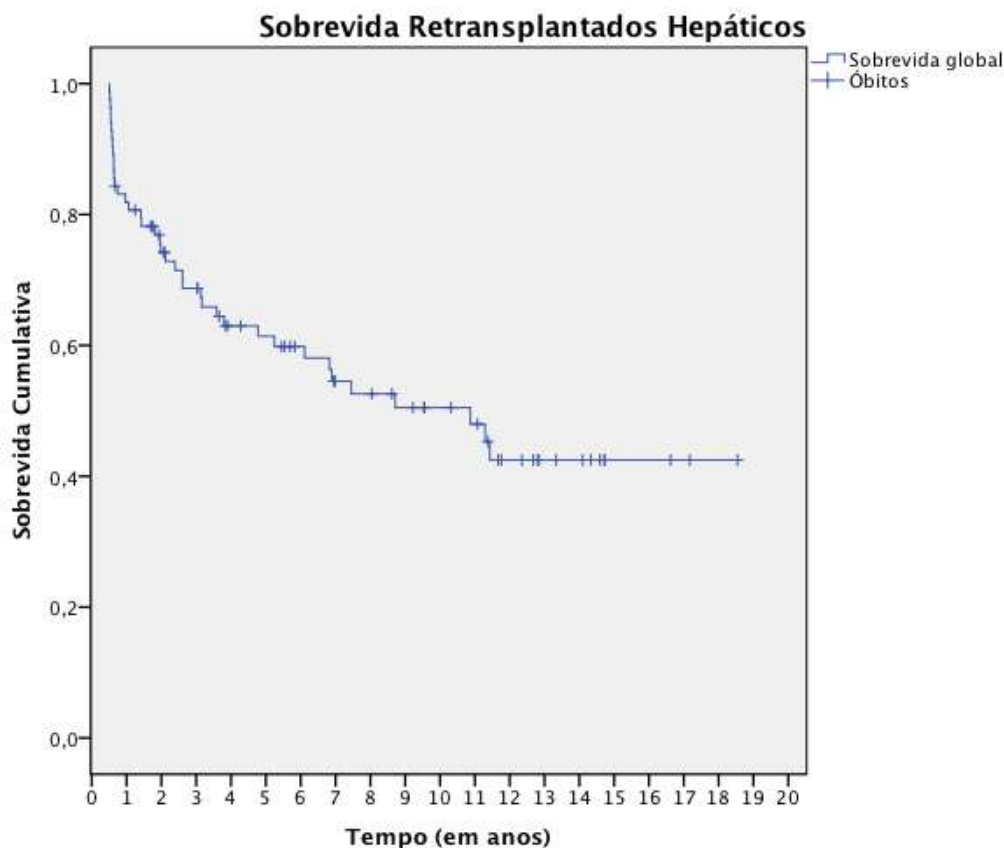


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier relativa à sobrevida global dos retransplantados.

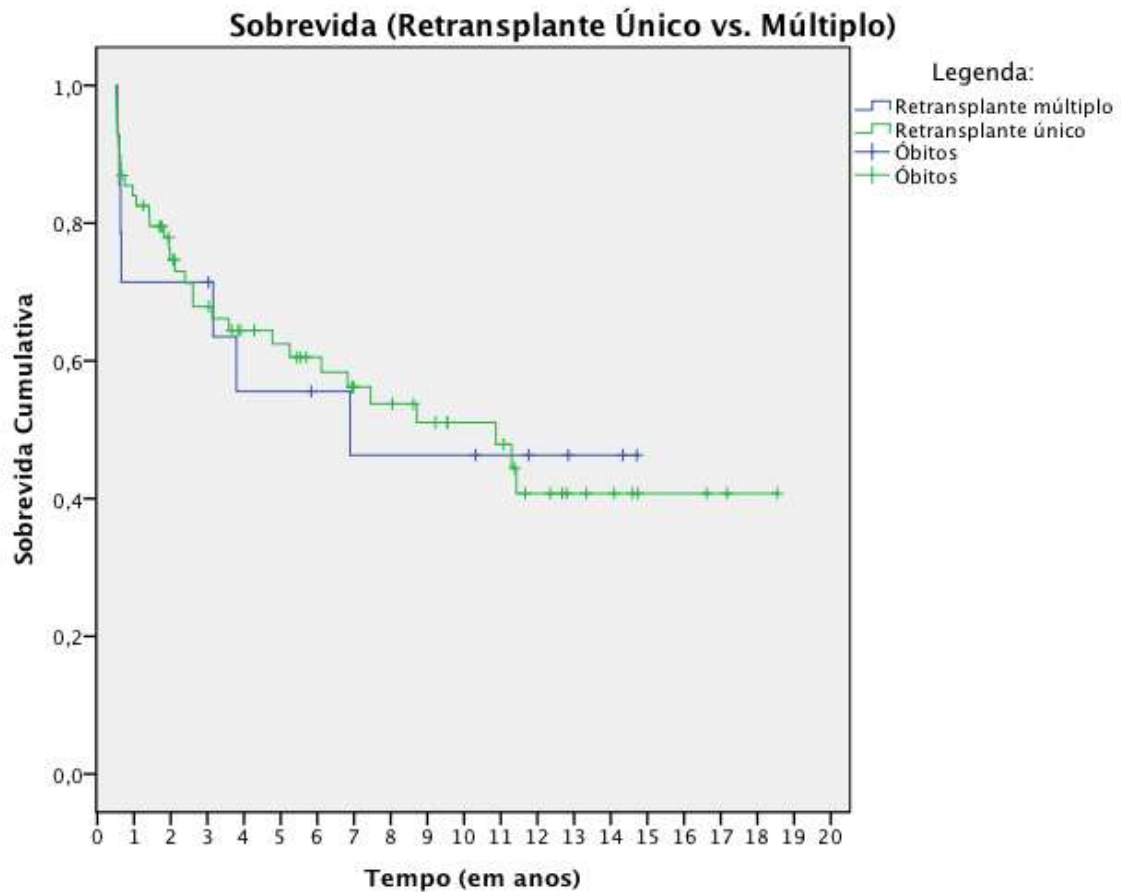


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier relativas à sobrevida dos retransplantados únicos e múltiplos.

Podemos afirmar com 95% de confiança que não existem diferenças estatisticamente significativas nos valores de sobrevida entre o grupo dos doentes submetidos apenas a um retransplante e o grupo de doentes submetidos a retransplantes múltiplos, uma vez que se obteve um  $p=0.958$ , no teste *log-rank*.

**10. Valores analíticos da última observação**

Para os 44 doentes vivos a 31.12.2010 obteve-se a seguinte distribuição:

Tabela XII: Média dos valores analíticos dos 44 doentes vivos à data da última observação

	Valor Médio	Desvio- Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Hemoglobina (g/dl)	13,12	1,87	8,7	17,1
Leucócitos (/μl)	6141	2435	2600	12900
Plaquetas (/μl)	168182	96323	43000	642000
Creatinina (mg/dl)	1,22	0,43	0,6	2,7
Glicose (mg/dl)	99,14	28,97	31	246
Protrombinémia (%)	83,4	16,2	33	112
Albumina (g/dl)	4,05	0,69	1,5	5,0
ALT (U/l)	41,82	36,57	9	197
AST (U/l)	39,89	44,26	13	271
GGT (U/l)	140,89	236,1	18	1151
FA (U/l)	147,93	125,4	40	554
BT (mg/dl)	1,4	2,71	0,2	17,8



## Discussão

A retransplantação hepática é a única opção terapêutica para doentes com falência irreversível do enxerto, fenómeno que, apesar dos grandes desenvolvimentos na área da transplantação, continua a acontecer. Quando comparada com a transplantação primária, a retransplantação envolve custos mais elevados, tendo, no entanto, taxas de sobrevivência inferiores e sendo a cirurgia de retransplante mais complicada.<sup>20</sup> Afigura-se, assim, controversa do ponto de vista médico, ético e económico.<sup>8</sup> Neste estudo, foi feita uma análise sistemática dos processos clínicos de todos os doentes adultos submetidos a pelo menos um retransplante hepático, no Programa de Transplantação Hepática dos HUC, desde o seu início (1992) até 31.12.2010, para avaliação da qualidade dos cuidados prestados, do enquadramento dos doentes e da sua evolução, bem como para identificar possíveis causas sistemáticas que possam condicionar a mesma.

À semelhança do que se registou noutros centros<sup>8,20</sup>, os 83 doentes estudados, eram maioritariamente homens e relativamente jovens (idade média de 38 anos). Facto curioso, foi mais de 55% dos indivíduos serem do grupo sanguíneo A, percentagem superior à descrita por Duran J et al (2007) para a população portuguesa (diferença de aproximadamente 10%), sendo no entanto a distribuição dos grupos sanguíneos proporcionalmente semelhante: esta diferença pode ser explicada pela desigual magnitude de amostras entre os estudos.

Segundo Fu H et al (2007), a frequência de retransplantes hepáticos, embora diferindo entre centros, encontra-se, no geral, entre os 9% e os 30% dos transplantes hepáticos totais, sendo que, de acordo com Moya-Herraiz A et al (2008), a frequência média era de 13,8%. Neste estudo foi de 11%, estando em conformidade com ambos os estudos referidos. Em relação aos retransplantes múltiplos (mais de um retransplante por doente), obteve-se uma frequência semelhante (apesar de ligeiramente superior) à obtida por Akpinar E et al (2009).

O transplante duplo (transplante combinado de fígado e outro órgão) é utilizado em casos de falência crónica de vários órgãos em simultâneo. Em casos de falência simultânea de

fígado e rim, o transplante duplo continua a ser a única solução, sendo bem-sucedido em circunstâncias apropriadas.<sup>3</sup> Morrissey P et al (1998) descreveu uma frequência de transplantes duplos (fígado-rim) de 6,7% dos transplantes hepáticos totais, sendo que neste estudo se obteve uma frequência inferior.

Os dados relativos ao transplante primário, importantes para circunstanciar os dados dos retransplantes, não vão ser discutidos por si só, uma vez que não é esse o objectivo deste trabalho, e porque se considera que representam apenas uma pequena amostra do número de transplantes hepáticos primários totais feitos no nosso centro. Contudo, um achado importante que não se pode deixar de referir é o facto de a principal causa de transplante primário dos doentes retransplantados ser a PAF. Seria relevante o estudo deste resultado.

Em relação às causas do primeiro retransplante, segundo Moya-Herraiz A et al (2008), a principal causa é a disfunção primária do enxerto, seguida da trombose da artéria hepática, da rejeição celular crónica e da recorrência de doença primária. No nosso centro, também se destacou a disfunção primária do enxerto como causa principal (tendo até uma percentagem 10% mais elevada) seguida da trombose da artéria hepática, surgindo, no entanto, como terceira causa mais frequente a cirrose biliar secundária, acima da rejeição celular crónica. Shen Z et al (2006), num estudo semelhante com 80 doentes, descreve também uma alta percentagem de cirrose biliar secundária, que associa a condições de hepatectomia do órgão dador, lesões causadas pela reperfusão do enxerto, rejeição e trombose precoce da artéria hepática. Seria relevante o estudo, no nosso centro, da relação destas variáveis com a cirrose biliar secundária. A recorrência de doença primária (considerando hepatites virais e hepatocarcinoma), causa relativamente frequente noutros centros<sup>15,20</sup>, foi responsável, no nosso centro, por menos de 8%. Esta diferença é possivelmente justificada por uma menor incidência no nosso centro de transplantes devido a cirrose por hepatites virais, um tratamento profiláctico adequado em casos de HBV, e/ou também um desenvolvimento nos critérios de selecção dos candidatos a transplante por carcinoma hepatocelular, dando prioridade a

doentes com menor risco de recorrência, à semelhança do que acontece noutros centros, como descrito por Kotlyar D et al (2006).

Em relação às causas de retransplante múltiplo (considerando causas de segundo e terceiro retransplante em conjunto), no nosso centro, destacou-se como causa maioritária a disfunção primária do enxerto, seguida da trombose da artéria hepática. Akpinar E et al (2009) também descreve como causas principais de retransplante múltiplo as anteriores, registando ainda outras duas causas frequentes: a rejeição crónica e a recorrência de doença primária. No nosso centro estas causas não surgiram, o que se pode justificar pelo facto de serem causas de retransplante tardio, e no grupo de doentes submetidos a retransplante múltiplo registou-se uma taxa de retransplante precoce superior a 85%.

A disfunção primária do enxerto caracteriza-se por uma ausência de recuperação hepática no pós-operatório, que se deve a vários factores, incluindo lesões durante a colheita, preservação ou revascularização do enxerto, doenças não valorizadas do indivíduo dador, e rejeição acelerada. Sabe-se também que a esteatose moderada do fígado dador (entre 30% e 60%) está associada a uma maior taxa de disfunção primária do enxerto e conseqüentemente de retransplantes.<sup>23</sup> Sendo a causa principal de retransplante no nosso centro, seria relevante um estudo destes factores que a desencadeiam, de forma a tentar diminuir a sua incidência.

De modo a analisar alguns factores envolvidos na cirurgia dos doentes retransplantados, registaram-se informações relativas à anastomose biliar, à utilização de tubo em T de Kehr, e ao tempo de isquémia fria do enxerto.

De acordo com a literatura, em cirurgia de retransplantação hepática, a anastomose biliar é normalmente feita por sutura termino-terminal entre o colédoco do dador e do receptor. É efectuada, em casos em que o colédoco do receptor não pode ser usado para anastomose, uma coledocojejunostomia com ansa em Y de Roux.<sup>7,20</sup> Shen Z et al (2006), num estudo semelhante com 80 doentes, refere ter sido feita uma anastomose colédoco-colédoco em 91% dos doentes, sendo que nos restantes foi efectuada uma coledocojejunostomia com

ansa em Y de Roux. No nosso estudo, apesar de não ter sido feita anastomose biliar em 10 cirurgias, ficando o doente com drenagem externa, nos doentes em que a anastomose foi feita obtiveram-se resultados semelhantes, sendo feita uma hepatojejunostomia em vez de umacoledocojejunostomia. Ao contrário do que é descrito na literatura,<sup>7</sup> o tipo de anastomose colédoco-colédoco mais frequentemente utilizada nas cirurgias de retransplante foi a latero-lateral, utilizada em mais de 50%.

O tubo em T de Kehr foi e continua a ser, em certos centros, amplamente utilizado nas coledococoledocostomias como suporte, protegendo contra estenoses da anastomose e facilitando o controlo do fluxo biliar e a realização de colangiografias, quando necessário.<sup>11</sup> No entanto, o seu uso, actualmente, é controverso, e sugere-se em vários artigos a realização de anastomoses biliares sem tubo em T de Kehr, método que defendem ser seguro, e que evitaria, assim, o aparecimento de complicações biliares associadas ao uso do mesmo.<sup>19</sup> No nosso centro, o tubo em T de Kehr foi utilizado em 41% das cirurgias de retransplante hepático, portanto em sensivelmente metade das coledococoledocostomias, à semelhança do que se registou noutros centros.<sup>11</sup>

Segundo Shen Z et al (2006), o tempo de isquémia fria do enxerto não deve ser superior a 720 minutos, estando o tempo excessivo de isquémia fria relacionado com complicações biliares.<sup>15</sup> Está descrito na literatura um tempo-médio compreendido entre os 362 minutos e os 696 minutos<sup>11</sup>, sendo que no nosso centro se registou um tempo médio em tudo semelhante.

A escassez de órgãos dadores (maioritariamente órgãos de cadáver) é a principal causa da longa lista de espera para doentes que necessitem de um transplante hepático, sendo os doentes sujeitos a um agravar progressivo das suas situações clínicas, ou mesmo falecendo antes de serem transplantados. Para combater essa mesma escassez, em determinadas situações, são usados órgãos de dadores vivos com PAF, o chamado Transplante Sequencial.<sup>9</sup> De acordo com Furtado A (2003), a ocorrência de amiloidose em receptores de fígados PAF é

uma possibilidade, apesar de não serem descritos sintomas em doentes com até 7 anos pós-transplante. As vantagens do uso de fígados PAF parecem indiscutíveis, apesar de ser um procedimento que envolve questões éticas que devem ser sempre cuidadosamente resolvidas. No nosso centro, este tipo de transplante foi usado em 14,4% dos retransplantes.

Em certos casos de emergência, ou em situações de elevada escassez de órgãos dadores, podem ser realizados transplantes hepáticos com incompatibilidade do sistema ABO.<sup>7</sup> No nosso centro, isso aconteceu em 11,4% dos retransplantes.

A retransplantação está associada a vários tipos de complicações pós-transplante, sendo que, para as estudar, pesquisamos complicações biliares, vasculares e infecciosas.

De certa forma, é um desafio discutir complicações biliares, uma vez que nem todos os investigadores usam as mesmas definições, e as frequências de complicações diferem muito entre estudos (de 6% a 47%) pelo facto de se considerarem tanto complicações que põem a vida do doente em risco como incidentes menores. As complicações mais frequentes são as fugas biliares, as estenoses e os problemas relacionados com os stents (incluindo próteses e o tubo em T de Kehr). As complicações cirúrgicas são geralmente detectadas cedo no pós-operatório, e necessitam frequentemente de reoperação.<sup>21</sup> No nosso centro obtiveram-se resultados semelhantes, com uma frequência de complicações biliares de 26% dos retransplantes, sendo a complicação biliar pós-retransplante mais frequente a fuga biliar, seguida pela estenose biliar e as complicações relacionadas com a remoção do tubo em T de Kehr, igualmente frequentes.

De entre as complicações vasculares, muitas vezes relacionadas com complicações técnicas da cirurgia, as mais frequentes são a trombose da artéria hepática, a trombose da veia porta, a estenose arterial e a trombose das veias supra-hepáticas.<sup>17</sup> Segundo Pawlak J et al (2003), a trombose e estenose da veia porta podem ser observadas em 1% a 12,5% dos transplantes hepáticos, a trombose da artéria hepática ocorre em 12% dos transplantes e a estenose arterial em 11% dos transplantes. No nosso estudo obtiveram-se percentagens

inferiores, sendo a causa mais frequente de episódios de complicação vascular a trombose da veia porta, seguida pela estenose arterial. Em 15% dos retransplantes houve complicações vasculares. Durante o estudo, contabilizaram-se como complicações vasculares apenas os episódios que ocorriam entre os transplantes, não contabilizando os que foram causa de retransplante. Talvez por isso não se tenha obtido uma alta taxa de trombose da artéria hepática, como seria de esperar, uma vez que só foram contabilizados episódios que não culminaram em retransplante.

As infecções são uma das principais complicações responsáveis por uma mortalidade e morbidade altas em retransplantados.<sup>18</sup> Podemos distinguir infecções bacterianas, virais e fúngicas. No nosso estudo, em 65% dos retransplantes houve infecções bacterianas, sendo estas responsáveis por 59% das infecções totais, valores que estão em concordância com os relatados por Piselli P et al (2007). Em relação às infecções virais, pesquisamos infecções por citomegalovírus, uma vez que a sua infecção após transplantação hepática pode colocar os doentes em risco de falência do enxerto e morte.<sup>12</sup> Kim J et al (2010) registou uma frequência de 47,5%, tendo-se obtido, no nosso estudo, uma frequência bastante inferior (uma diferença superior a 30%), que se pode explicar pelo facto de o estudo referido ser numa área endémica. Em relação a infecções fúngicas, muitas vezes associadas a uma forte imunossupressão e/ou antibioterapia, no nosso estudo registou-se uma frequência de 31% dos retransplantes, estando em conformidade com os resultados obtidos por Wajszczuk C et al (1985), apesar de se ter obtido uma percentagem ligeiramente inferior.

A rejeição celular divide-se em aguda e crónica. Actualmente, graças aos avanços na área da imunossupressão, é muito pouco frequente haver casos de rejeição celular aguda que necessitem de retransplantação.<sup>15</sup> No entanto, a rejeição crónica continua a ser descrita como uma das principais causas de retransplante hepático por vários centros<sup>8,16,20</sup> e, como a rejeição crónica é sempre precedida por um ou mais episódios de rejeição aguda<sup>23</sup>, é relevante o registo de casos de rejeição aguda, principalmente casos severos, de forma a avaliar, entre

outros, a eficácia da terapêutica imunossupressora nos doentes retransplantados. No nosso centro, 30% dos enxertos usados em retransplantes sofreram situações de rejeição celular aguda, sendo que 20% destes sofreram episódios de rejeição celular aguda severa. Em relação a rejeição celular crónica, 6,2% dos enxertos registaram episódios de rejeição crónica, estando em conformidade com o descrito por Wanf Z e Liu C (2004). Uma vez que aproximadamente 1/3 dos retransplantes sofreram episódios de rejeição aguda, seria relevante um estudo dos factores que os desencadearam, analisando entre outros a imunossupressão durante estes episódios, para tentar diminuir esta incidência.

Em relação às causas de morte, no nosso centro, obteve-se como principal causa a sépsis, seguida de complicações no peri-operatório e de falência multiorgânica. Estes resultados são semelhantes aos descritos por Shen Z et al (2006), referindo como causas maioritárias de morte pós-retransplante a sépsis e a falência multiorgânica. Segundo Moya-Herraiz A et al (2008), um índice alto de complicações imediatas estão associadas a aspectos técnicos da cirurgia (de alto grau de dificuldade), incluindo hemorragia intra-abdominal e infecção pós-operatória. O número elevado de mortes devido a complicações no peri-operatório registado no nosso estudo confirma a afirmação. Segundo o mesmo estudo<sup>15</sup>, 50% das mortes pós-retransplante ocorriam nos primeiros 3 meses pós-retransplante, o que se verificou no nosso centro, sendo até o valor superior (diferença de 16,7%).

A sobrevida dos doentes retransplantados aos 1, 5 e 10 anos de seguimento é, segundo Azoulay D et al (2002), de 61%, 53,7% e 50,1%, respectivamente; no nosso centro, esta atingiu valores superiores, ao primeiro ano e aos 5 anos de seguimento (com uma diferença superior a 15% e 4%, respectivamente), atingindo no entanto valores inferiores aos 10 anos (diferença superior a 5%).

Wanf Z e Liu C (2004) descreve uma maior mortalidade quanto maior for o número de retransplantes por doente. No nosso centro, obtiveram-se dados concordantes ao analisar o

tempo médio de vida dos retransplantes hepáticos, registando-se um decréscimo deste à medida que aumenta o número de retransplantes por doente.

Na globalidade dos retransplantes, obteve-se uma taxa de retransplantes tardios semelhante, apesar de ligeiramente inferior à de outros centros, que, de acordo com Moya-Herraiz A et al (2008), é de 49,3% (sendo no nosso centro de 41,4%).

Em relação aos valores analíticos para os doentes vivos à data da última observação, dados que são relevantes para analisar o estado dos doentes no seguimento, verificou-se que os valores médios se encontravam todos dentro dos valores de referência para normalidade, à excepção da AST, da GGT, da bilirrubina total e da creatinina, sendo que se registou um valor para a GGT, em média, 2,5 vezes o limite superior do normal.

Concluindo, a retransplantação hepática afigura-se actualmente controversa a vários níveis, uma vez que apresenta sobrevidas inferiores à transplantação primária, custos mais elevados e envolve questões éticas profundas. No entanto, tem-se registado nos últimos anos uma grande evolução, tanto a nível cirúrgico e infeccioso, como na área da imunossupressão e nos métodos de colheita e preservação de órgãos, proporcionando melhores resultados nestes doentes, cuja única salvação ainda é a retransplantação. Assim, e considerando que, no geral, os resultados no nosso centro foram semelhantes aos de outros centros e, algumas vezes, até melhores, deve-se ter uma opinião mais optimista em relação a esta modalidade terapêutica.

Durante a análise dos processos únicos dos doentes, nem sempre foi possível a obtenção de todos os dados procurados, uma vez que, não raras vezes, os processos tinham lacunas, sendo necessária a pesquisa de outros modos, nomeadamente através do contacto telefónico com os doentes e familiares, e através da consulta de bases de dados pessoais de médicos inseridos no programa de transplantação dos HUC. A falta de um sistema informático actualizado, e capaz, com todos os dados dos doentes digitalizados provou-se assim, durante a elaboração deste trabalho, de extrema importância.



## Referências Bibliográficas

1. Akpinar E, et al (2009) Liver retransplantation of more than two grafts for recurrent failure. *Transplantation*. 88(7):884-90
2. Azoulay D, et al (2002) Decision for retransplantation of the liver: an experience and cost-based analysis. *Ann Surg* 236:713-721.
3. Creput C, et al (2003) Incidence of Renal and Liver Rejection and Patient Survival Rate Following Combined Liver and Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 3(3):348–356
4. Desai R, et al (2008) Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl*. 14(10):1473.
5. Duffy J, et al (2010) Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg*. 252(4):652-61
6. Duran J, et al (2007) Distribuição dos grupos sanguíneos na população Portuguesa. *ABO*. 29:5-17
7. Fauci A, et al (2008) Liver Transplant. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> Edition*, 304:1983-1990 New York: McGrawHill
8. Fu H, et al (2007) Report of 8 cases of liver retransplantation. *HepatobiliaryPancreat Dis Int* 6(2):147-151.
9. Furtado A, (2003) Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience - hopes and realities. *Amyloid: J. Protein Folding Disord*. 10(1):84-87

10. Furtado A, et al (1999) Maximum Sharing of Cadaver Liver Grafts Composite Split and Domino Liver Transplants. *Liver Transplantation and Surgery*. 5(2):157-158
11. Huang W, et al (2011) Value of T-tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 12(5): 357–364
12. Kim J, et al (2010) Early and delayed onset cytomegalovirus infection of liver transplant recipients in endemic areas. *Transplant Proc*. 42(3):884-9
13. Kotlyar D, et al (2006) Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 101(6):1370-8
14. Morrissey P, et al (1998) Combined Liver-Kidney Transplantation in Patients With Cirrhosis and Renal Failure: Effect of a Positive Cross-Match and Benefits of Combined Transplantation. *Liver Transplantation and Surgery*. 4(5):363-369
15. Moya-Herraiz A, et al (2008) Indicaciones y resultados del retransplante hepático. *Cir Esp* 84:246-250.
16. Murray and Carithers (2005) AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology*. 41(6)
17. Pawlak J, et al (2003) Vascular complications after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 35(6):2313-2315
18. Piselli P, et al (2007) Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplant Proc*. 39(9):2930
19. Scatton O, et al (2001) Randomized Trial of Choledochocholedochostomy With or Without a T Tube in Orthotopic Liver Transplantation. *Ann Surg*. 233(3):432–437

20. Shen Z, et al (2006) Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literature. *HepatobiliaryPancreat Dis Int* 5(2):180-184.
21. Vallera R, et al (1995) Biliary Reconstruction for liver Transplantation and Management of Biliary Complications: Overview and Survey of Current Practices in the United States. *Liver Transplantation and Surgery*. 1(3):143-152
22. Wajszczuk C, et al (1985) Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation*. 40(4):347–353.
23. Wanf Z e Liu C (2004) Liver retransplantation: indications and outcomes. *HepatobiliaryPancreat Dis Int* 3(2):175-178.

## **Agradecimentos**

Para a realização desta Tese de Mestrado, contei com o apoio de várias pessoas a vários níveis, e às quais gostaria agora de manifestar o meu apreço e gratidão.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Senhor Professor Doutor Luís Tomé, pela disponibilidade manifestada para a orientação científica deste trabalho, e pelo contributo dado ao longo da sua elaboração, através de esclarecimentos, opiniões e sugestões.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer o apoio incondicional da Joana Costa, minha namorada, e colega, que em todas as fases da elaboração desta tese deu o seu contributo.

Em terceiro lugar, gostaria de agradecer à minha família, com especial consideração pelos meus pais, que de várias formas contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Dr. J. Ferrão, ao Dr. B. Geraldês, à Dra. Susana Calretas, e ao Dr Nuno Silva, expressei a minha gratidão pela ajuda na obtenção de informações, relativas a alguns doentes, que não se encontravam nos processos únicos. Uma palavra de apreço também para o Dr. João Casalta-Lopes pelo apoio na análise estatística dos dados.

Aos meus colegas e amigos agradeço a camaradagem e espírito de entreatajuda sempre presente, em especial à Sara Sintra, ao Júlio Gil Pereira, à Ana Raquel Neves e à Ana Catarina Longras.

Por último, gostaria de expressar a minha gratidão a todo o pessoal de enfermagem do serviço de Transplantação Hepática dos HUC e às secretárias do serviço, Susana e Hélia, pelo apoio fundamental.