

Retransplantação Hepática: Análise da taxa de sobrevida e dos factores prognósticos

Carolina Breia Calvão Neto dos Santos

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Porto, Junho de 2010

Retransplantação Hepática: Análise da taxa de sobrevida e dos factores prognósticos

Por:

Carolina Breia Calvão Neto dos Santos

Orientador:

Mestre José Luís da Costa Pinto Brandão

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Porto, Junho de 2010

ÍNDICE

Lista de Tabelas	ii
Lista de Gráficos	iii
Lista de Abreviaturas	v
Resumo e Palavras Chave	vi
Abstract and key words	vii
Introdução	1
Doentes e Métodos	4
Resultados	8
Discussão	17
Referências bibliográficas	viii
Agradecimentos	x

Lista de tabelas

Tabela I: Características clínicas e biológicas dos 74 doentes submetidos a Retransplante Hepático. Estão destacados os valores de p significativos. ---

-----Página 7

Tabela II: Modelo de regressão logística para a mortalidade pós Retransplante Hepático. -----Página 14

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Percentagem de doentes falecidos/ vivos segundo indicação para Retransplante Hepático. -----Página 10

Gráfico 2: Percentagem de doentes falecidos/ vivos segundo tipo de situação. -----Página 10

Gráfico 3: Distribuição dos valores das plaquetas e o estado do doente. -----Página 11

Gráfico 4: Distribuição dos valores de creatinina e o estado do doente. -----Página 11

Gráfico 5: Distribuição dos valores de TGO e o estado do doente. -----Página 12

Gráfico 6: Distribuição dos valores de TGP e o estado do doente. -----Página 12

Gráfico 7: Distribuição dos valores de INR e o estado do doente. -----Página 13

Gráfico 8: Distribuição dos valores de MELD e o estado do doente. -----Página 13

Gráfico 9: Representação gráfica do modelo de regressão logística para a probabilidade de mortalidade pós-Retransplante hepático, fixando as plaquetas e o INR (no valor médio) e analisando as variações da creatinina. -----Página 14

Gráfico 10: Representação gráfica do modelo de regressão logística para a probabilidade de mortalidade pós-Retransplante hepático, fixando a creatinina e o INR (no valor médio) e analisando as variações das plaquetas. -----Página 15

Gráfico 11: Representação gráfica do modelo de regressão logística para a probabilidade de mortalidade pós-Retransplante hepático, fixando a creatinina e as plaquetas (no valor médio) e analisando as variações de INR. -----Página 15

Gráfico 12: Taxa de sobrevida segundo o tempo (em meses).
-----Página 16

Lista de Abreviaturas

GR – Glóbulos Rubros

INR – *International Normalized Ratio*

MELD - *Preoperative score of Model for End-stage Liver Disease*

PAF - Polineuropatia Amiloidótica Familiar

PNF – *Primary nonfunctional*

Re-THO – Retransplante Hepático Ortotópico

SAM – Serviço de Apoio Médico

TGO - Transaminase Glutamo-Oxalacética

TGP – Transaminase Glutamo-Pirúvica

TH – Transplante Hepático

TP – Tempo de Protrombina

UNOS - *United Network for Organ Sharing*

RESUMO

Introdução: A retransplantação hepática é a única opção terapêutica para a disfunção irreversível do enxerto hepático; porém está associada a maior morbidade e mortalidade quando comparada com o transplante primário. Perante a escassez de órgãos e o grande número de doentes a aguardar por transplante, torna-se pertinente analisar os factores que contribuem para o *outcome* inferior dos retransplantes hepáticos.

Objectivo: Identificar os factores que contribuíram para o *outcome* dos doentes retransplantados no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António. Dados sócio-demográficos, *timing* e indicações dos procedimentos, dados cirúrgicos e dados analíticos pré-cirúrgicos de cada doente e a sua importância para a sobrevida dos doentes.

Metodologia: Estudo retrospectivo, onde foram analisados os dados de 74 doentes, retransplantados entre 1999 e 2009 no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António. Foi feita a comparação dos dados dos doentes vivos com os dados dos doentes falecidos, estabeleceu-se a taxa de sobrevida e utilizou-se a regressão logística para determinar as variáveis que mais contribuíam para a mortalidade pós-cirúrgica.

Resultados: Dos 74 doentes, 45 estão vivos e 29 faleceram. A taxa de sobrevida foi igual a 1, 5 e 10 anos – 61%. Todos os doentes na amostra faleceram entre os 0 dias e os 5 meses. Entre as variáveis encontradas com significado estatístico estão: a indicação para o Retransplante hepático ($p=0,003$), o tipo de situação - electiva, urgente ou super urgente - ($p=0,001$); e variáveis biológicas como a creatinina ($p<0,001$), as plaquetas ($p=0,001$), a Transaminase Glutamo-Oxalacética ($p=0,010$), a Transaminase Glutamo-Pirúvica ($p=0,001$), o *International Normalized Ratio* ($p=0,003$) e o *Preoperative score of Model for End-stage Liver Disease* ($p=0,007$). Através da análise de regressão logística identificaram-se três factores determinantes, a creatinina sérica, as plaquetas e o valor de *International Normalized Ratio*.

Conclusões: Os dados apresentados estabelecem características e variáveis pré-cirúrgicas dos doentes que têm impacto no *outcome* e que devem ser tomadas em conta aquando da decisão da aplicação do retransplante hepático.

Palavras chave: Transplante Hepático; Retransplante Hepático; Sobrevida; Factores Prognósticos

ABSTRACT

Summary Background Data: Liver retransplantation is the only therapy for irreversible graft failure, but is associated with high morbidity and mortality when compared with primary transplant. Due to the organ shortage and the large number of patients waiting for transplantation, it becomes relevant to examine the factors contributing to the inferior outcome of liver retransplantation.

Objective: To identify the factors that contributed to the outcome of retransplanted patients at the Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António. Socio-demographic data, indications and timing of procedures, operative data and preoperative biologic data of each patient and its importance to the survival of patients.

Methods: A retrospective study was performed to analyze data of 74 patients, who underwent a first retransplant between 1999 and 2009 at the Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António. A comparison of data from alive patients was made with data from death patients, it was established the survival rate and used logistic regression to determine the variables that most contributed to post-operative mortality.

Results: From 74 patients, 45 are alive and 29 died. The survival rate was equal at 1, 5 and 10 years – was 61%. All patients in the sample died between 0 days and 5 months. Between the variables proved to have a significant impact on outcome including indication for retransplantation ($p = 0.003$), the type of situation - elective, urgent or super urgent - ($p = 0.001$), and biological variables such as creatinine ($p < 0.001$), platelets ($p = 0.001$), Serum glutamic oxaloacetic transaminase ($p = 0.010$), the Serum glutamic pyruvic transaminase ($p = 0.001$), International Normalized Ratio ($p = 0.003$) and Preoperative score of Model for End-stage Liver Disease ($p = 0.007$). By logistic regression analysis three factors were determinant: serum creatinine, platelets and International Normalized Ratio value.

Conclusions: The presented data establishes patient characteristics and preoperative variables that have an impact on the patient outcome and should be taken into account when comes the decision of liver retransplantation.

Keywords: Liver Transplantation; Liver Retransplantation; Survival; Prognostic Factors

RETRANSPLANTAÇÃO HEPÁTICA: ANÁLISE DA TAXA DE SOBREVIVÊNCIA E DOS FACTORES PROGNÓSTICOS

Introdução

O fígado é o maior órgão sólido do corpo humano, um dos mais complexos e, funcionalmente um dos mais importantes. Entre as suas funções é importante fazer referência à síntese de albumina, transferrina e factores de coagulação; ao armazenamento de glicogénio, ferro e vitamina A; à síntese e excreção da biliar, e à desintoxicação de diversos fármacos e amónia.

Como órgão vital, a sua importância move-se em paralelo com a vida humana. Para que esta se mantenha é necessário que o fígado consiga desempenhar as suas funções. Quando isto não é possível estamos perante uma situação de falência hepática.

A primeira tentativa de Transplante Hepático (TH) data de 1963, por Thomas Starzl (Starzl, Marchioro et al. 1963), porém a técnica apenas foi realizada com sucesso em 1967. Em Portugal começou por ser realizada com dador morto em 1992 e, em 2006 decorreu o primeiro caso de transplante com dador vivo, em Coimbra (Perdigoto R, Monteiro E. 2003). Actualmente o nosso país é um dos países do mundo que mais TH executa.

Nas últimas duas décadas, TH foi considerada a terapia cirúrgica standard de sucesso para a doença hepática terminal (Adam, McMaster et al. 2003), promovendo uma sobrevivência a longo prazo satisfatória, nomeadamente, taxas de sobrevivência a 1 ano acima dos 80% e aos 5 anos acima dos 70% em Centros de referência, para isso têm contribuído o avanço nas técnicas médico cirúrgicas, o desenvolvimento de cada vez melhores soluções de preservação dos órgãos, e a evolução dos fármacos imunossuppressores (Abbasoglu, Levy et al. 1997; Jain, Reyes et al. 2000).

Contudo uma substancial percentagem TH, sofre danos irreversíveis no enxerto por diversas causas, resultando no Retransplante Hepático (Re-THO). As causas mais frequentes e que levam à subsequente retransplantação são a trombose da artéria

hepática, a disfunção primária do enxerto (primary nonfunction – PNF), as complicações do tracto biliar e a rejeição crónica (Kashyap, Jain et al. 2001; Wang and Liu 2004; Uemura, Randall et al. 2007). A PNF é definida como perda da função do enxerto após transplante por outra razão, não sendo rejeição do enxerto. O Re-THO é a única opção terapêutica para a disfunção irreversível do enxerto hepático.

Apesar do sucesso do TH, o Re-THO tem resultados significativamente inferiores (Markmann, Markowitz et al. 1997; Jain, Reyes et al. 2000; Azoulay, Linhares et al. 2002; Adam, McMaster et al. 2003), e para a maior parte dos doentes, o Re-THO mantém-se a única alternativa à morte. As principais razões para este fraco *outcome* após o Re-THO são as infecções no período pós-operatório recente, com complicações sépticas, disfunção multiorgânica, e complicações hemorrágicas (Facciuto, Heidt et al. 2000; Adam, McMaster et al. 2003), e durante o decurso tardio, com factores predominantes a recorrência da doença e a rejeição crónica (Abbasoglu, Levy et al. 1997; Adam, McMaster et al. 2003). Por um lado, porque mais de 50% das mortes após Re-THO ocorrem dentro dos primeiros 3 meses (Azoulay, Linhares et al. 2002; Adam, McMaster et al. 2003), é importante avaliar os factores prognósticos e as estratégias terapêuticas que influenciam o *outcome* durante este período (Postma, Haagsma et al. 2004). Por outro lado, considerando que a larga aplicação dos TH e a recorrência da doença resultam no aumento do número de doentes à espera de Re-THO, isso torna, face à falta de dadores de órgãos, muito mais importante avaliar os bons candidatos ao Re-THO (Azoulay, Linhares et al. 2002).

Actualmente, os Re-THO representam 5 a 22 % de todos os TH nos adultos (Facciuto, Heidt et al. 2000; Azoulay, Linhares et al. 2002; Adam, McMaster et al. 2003).

Além disso, a retransplantação desperta controvérsias nos campos médico, económico, e ético (Azoulay, Linhares et al. 2002), porque as taxas de sobrevida do doente e do enxerto após Re-THO têm menos sucesso comparadas com as após o transplante primário (Jain, Reyes et al. 2000; Adam, McMaster et al. 2003), o procedimento é mais dispendioso (Azoulay, Linhares et al. 2002), e no contexto de falta de órgãos, o Re-THO inevitavelmente nega o acesso ao transplante de doentes que aguardam o seu primeiro transplante.

Praticamente, a decisão de Re-THO tem como base duas considerações: o risco cirúrgico da retransplantação e a hipótese de sobrevida a longo prazo.

O objectivo deste estudo foi identificar factores avaliáveis no momento da decisão para Re-THO, com valor prognóstico de sobrevida a curto e a longo prazo. Para isso foram utilizados os dados de doentes retransplantados entre 1999 e 2009, no Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António.

Material e Métodos

Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo retrospectivo, através da recolha de dados dos doentes submetidos a Re-THO no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António.

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

Todos os doentes submetidos a Re-THO no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, entre 1999 e 2009.

Critérios de exclusão:

Doentes que realizaram mais do que um Re-THO

Estudo da amostra

Os dados foram colhidos através da consulta dos processos no SAM (serviço de apoio médico) e no arquivo do Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, e transferidos para uma base de dados avaliável de forma confidencial. Dados conforme

Tabela I.

As indicações para o transplante primário incluíram: Hepatite Fulminante, Cirrose, Cancro, PAF (Polineuropatia Amiloidótica Familiar) e outras causas.

As indicações para retransplante foram divididas em dois grupos, um que inclui as que afectam directamente o órgão (Hepatite, PNF e Quisto Hidático Gigante) e as complicações vasculares e do tracto biliar (outra).

Os casos foram definidos como super-urgentes, quando era necessário fazer o Apelo (prioridade absoluta para qualquer enxerto hepático), urgente quando havia uma deterioração progressiva das condições do doente e electivos nos restantes. Dos dados relativos ao pré e intra-operatório foram analisados dados analíticos, o tempo de isquemia fria - definido pelo período desde a clampagem no dador até à reperfusão portal no receptor- unidades de glóbulos rubros (GR) transfundidos e a

técnica cirúrgica utilizada (Piggyback - venocavoplastia suprahepática da extensão retrohepática da veia cava, ou Clássica, reconstrução - convencional da veia cava).

O MELD (*preoperative score of model for end-stage liver disease*) foi calculado recorrendo à fórmula disponível em <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>, uma versão do cálculo do MELD score modificada pela UNOS (United Network for Organ Sharing), para ser implementada na alocação de órgãos para transplante hepático. Foi considerado que nenhum dos doentes realizou diálise no mês anterior.

O INR (*International Normalized Ratio*), é o índice usado para padronizar mundialmente o resultado obtido no teste do tempo de protrombina (TP). Não é mais que o TP corrigido a padrões mundiais. INR aumenta proporcionalmente à falência hepática, a ponto da síntese dos factores de coagulação dependentes de vitamina K estar prejudicada.

Variáveis

- Sexo e idade (em anos);
- Indicação para Transplante hepático primário, Indicação para Re-THO, Intervalo de tempo entre um procedimento e outro;
- Tipo de situação (electivo, urgente ou super urgente);
- Técnica cirúrgica, Tempo de isquemia fria (em horas) e Unidades de GR transfundidas;
- Dados analíticos pré-cirúrgicos do doente:
 - Leucócitos ($10^3/\mu\text{l}$), Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$), Creatinina sérica (mg/dL), Bilirrubina Total (mg/dL), TGO (U/L), TGP (U/L), Albumina (g/L), INR, MELD;
- Estado (vivo/falecido)
- Sobrevida pós Re-THO (em dias).

Análise estatística

Os dados foram tratados numa base de dados elaborada no programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 17.0 para Windows.

As variáveis foram tratadas como categóricas (sexo, indicação para transplante e para retransplante, intervalo de tempo entre os dois procedimentos cirúrgicos, tipo de situação, técnica cirúrgica, e estado) e quantitativas contínuas (a idade, o tempo de isquemia, unidades de GR transfundidas e dados analíticos pré-cirúrgicos de cada caso e a sobrevida).

Relacionaram-se as variáveis categóricas com o teste de qui-quadrado; as médias das variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t para amostras independentes.

Para todas as análises utilizou-se um valor de significância estatística de 0.05.

A sobrevida foi estimada usando o método de *Kaplan-Meier*.

Para tentar determinar as variáveis que mais vão contribuir para a mortalidade, usou-se a regressão logística com o método de inclusão passo a passo (*forward stepwise*).

	TOTAL	Vivo	Falecido	p value
VARIÁVEIS CLÍNICAS	N=74	N=45	N=29	(teste qui-quadrado ou t para amostras independentes)
Idade (anos)	43±1	41±11	44±12	0,363
Sexo (M/F)	42/32	27/18	15/14	0,631
Indicação para TH				*
Hepatite Fulminante	3	1	2	
Cirrose	22	15	7	
Cancro	8	5	3	
PAF	35	19	16	
Outra	6	5	1	
Indicação para Re-THO				0,003
Hepatite, PNF, Q. H.G.	11	2	9	
Outra	63	43	20	
Intervalo de tempo entre TH e Re-THO				0,064
< 8 dias	34	17	17	
>= 8 dias	40	28	12	
Tipo de situação				0,001
Super urgente	42	18	24	
Urgente	17	14	3	
Electiva	15	13	2	
Unidades de GR transfundidos	6,4±1,3	1,5±0,5	1,4±0,5	0,619
Tempo de isquemia fria (horas)	6,8±0,6	6,9±3,0	6,7±1,7	0,859
Técnica Cirúrgica				0,712
Piggy-back	20	15	5	
Clássica	15	10	5	
VARIÁVEIS BIOLÓGICAS				
Leucócitos (10 ³ /μl)	11±1	11±7	12±7	0,328
Plaquetas (10 ³ /μl)	113±11	139±96	70±67	0,001
Creatinina (mg/dL)	1,0±0,1	0,8±0,5	1,3±0,8	<0,001
Bilirrubina (mg/dL)	8±1	9±12	7±8	0,408
TGO (U/L)	1294±314	654±1180	2286±3892	0,010
TGP (U/L)	897±151	513±634	1492±1773	0,001
Albumina (g/dL)	2,7±0,1	2,8±0,7	2,5±0,9	0,160
INR	1,91±0,09	1,69±0,56	2,19±0,79	0,003
MELD	20±1	18±5	22±8	0,007

Tabela I: Características clínicas e biológicas dos 74 doentes submetidos a Retransplante Hepático. Estão destacados os valores p significativos.

* Valores esperados inferiores a 5 em 5 (50%) das células. Não é possível determinar valor de p.

Resultados

Entre 1999 e 2009 foram realizados, no Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, 104 primeiros retransplantes hepáticos. Devido a problemas de logística apenas 74 foram analisados.

Dos 74 doentes, 45 estão vivos e 29 faleceram.

A idade dos doentes esteve compreendida entre os 17 e os 65 anos, correspondendo a média da idade a 43 anos; o número de doentes do género masculino foi ligeiramente superior (56,8%).

Quanto às indicações para o Transplante Hepático Primário existe uma grande prevalência de PAF (47,3%), seguida pela Cirrose (29,7%), depois Cancro (10,8%), a seguir por outras causas (8,1%) e por fim a Hepatite Fulminante (4,1%). Nas indicações para o Re-THO prevalecem as complicações vasculares e do tracto biliar (85,1%), comparando com as causas que afectam directamente o órgão (14,9%). Relativamente ao intervalo de tempo entre os procedimentos, este foi superior a 8 dias em 54,1% dos casos.

O tipo de situação foi super urgente em 56,8% , urgente em 23,0% e electivo em 20,3%.

A técnica cirúrgica mais usada (nos 35 casos possíveis de analisar) foi a Piggyback (57,1%). O tempo de isquemia fria esteve compreendido entre 3,30 e 11,30 horas, numa média de 6,8 horas (nos 20 casos possíveis de analisar). Quanto à quantidade de GR transfundidos, ou sem necessidade ou no máximo com necessidade de 28 U, numa média de 6,3 U (nos 30 casos possíveis de analisar).

Nos parâmetros analíticos os valores dos leucócitos estavam compreendidos entre $1,47$ e $29,96 \times 10^3 / \mu\text{L}$, sendo a média $11,43 \times 10^3 / \mu\text{L}$; valores das plaquetas (nos 72 casos possíveis analisar) entre $10 - 434 \times 10^3 / \mu\text{L}$, com a média de $114 \times 10^3 / \mu\text{L}$; quanto aos valores da creatinina sérica o mínimo era $0,23 \text{ mg/dL}$, e o máximo $3,29 \text{ mg/dL}$, com uma média de $0,99 \text{ mg/dL}$; bilirrubina entre $0,30$ e $60,20 \text{ mg/L}$, com uma média de $8,34 \text{ mg/L}$; os valores de TGO estavam compreendidos entre 14 e 17880 U/L , sendo a média 1294 U/L ; os de TGP entre 9 e 7360 U/L , com uma média de 897 U/L ; os

valores de Albumina estavam compreendidos entre 1 e 4,6 g/dL , sendo a média 2,7 g/dL; quanto aos valores de INR o valor mínimo era 1,06 e o valor máximo 4,50, a média era 1,91; por fim os valores de MELD estavam compreendidos entre 9 e 35 com uma média de 20, (estes dois valores finais só se puderam avaliar em 69 casos).

A distribuição e análise destas variáveis e da sua significância para a sobrevida dos 74 doentes, está representada na **Tabela I**. Estão também representados os gráficos das variáveis com significância estatística (**gráfico 1- 8**).

Em detalhe, destaca-se que a indicação para o Re-THO foi significativa para o prognóstico ($p=0,003$), sendo que as causas que afectavam directamente o órgão (Hepatite, PNF e Quisto Hidático gigante) estiveram associadas a maior número de mortes comparativamente com as complicações vasculares e do tracto biliar. O mesmo se pode dizer para o tipo de situação ($p<0,001$), estando as situações super urgentes associadas a maior número de mortes comparativamente com as situações electivas e urgentes.

Dos dados analíticos pré-cirúrgicos destaca-se o valor das plaquetas ($p=0,001$), da creatinina sérica ($p<0,001$), da TGO ($p=0,010$) e da TGP ($p=0,001$), do INR ($p=0,003$) e do MELD score ($p=0,007$), que também se mostrou significativo para o prognóstico dos doentes.

Não se encontrou qualquer associação entre o sexo, a idade, a técnica cirúrgica, o intervalo de tempo entre os dois procedimentos cirúrgicos, o tempo de isquemia fria, as unidades de GR transfundidas, com o prognóstico dos doentes. Dos valores analíticos, os leucócitos, a albumina e a bilirrubina também não mostraram influenciar o prognóstico.

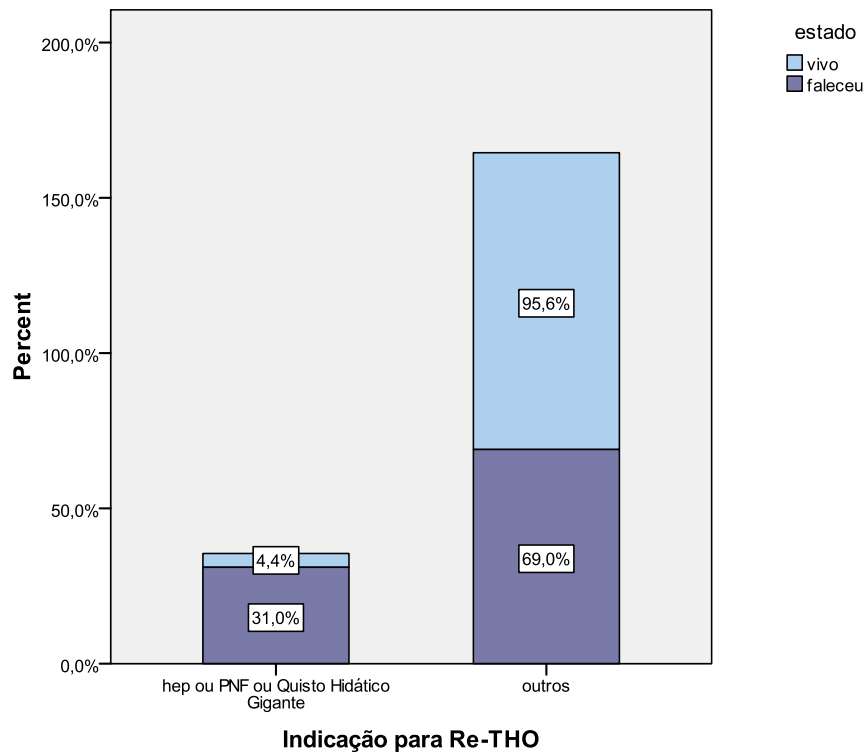


Gráfico 1: Percentagem de doentes falecidos / vivos segundo a indicação para Retransplante Hepático.

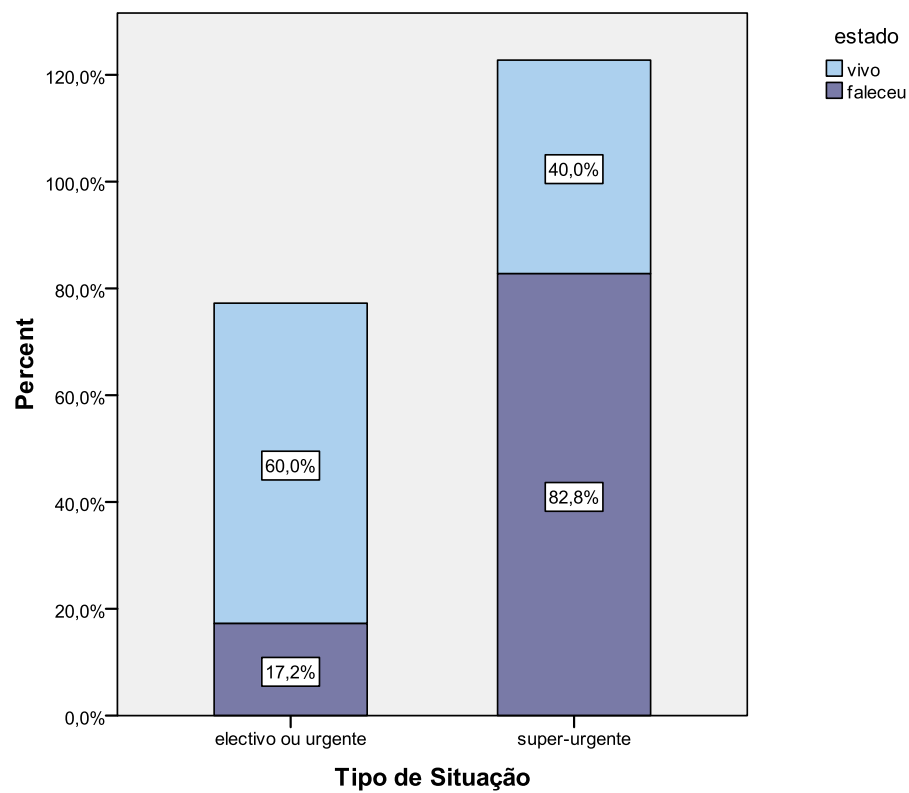


Gráfico 2: Percentagem de doentes falecidos / vivos segundo o tipo de situação.

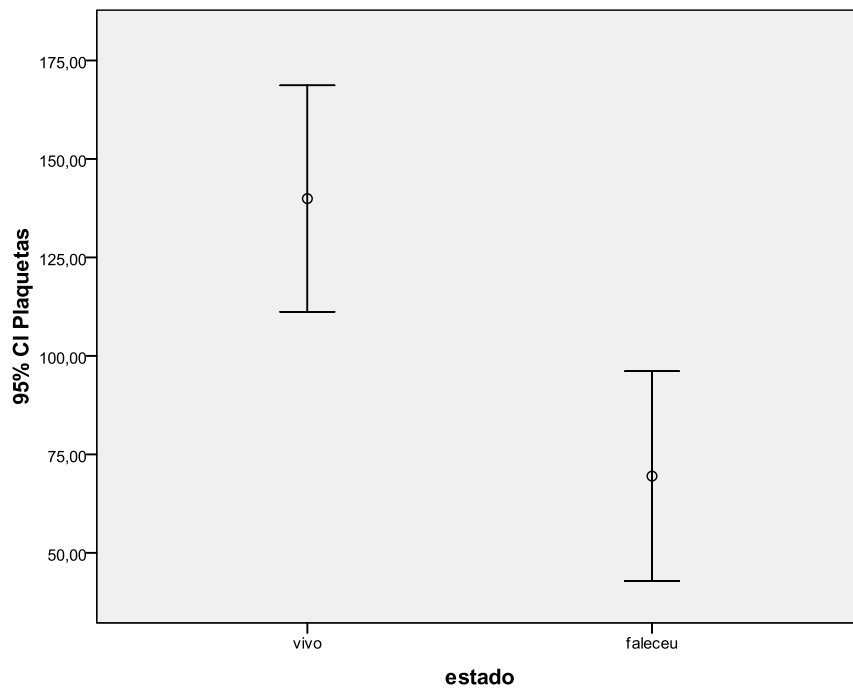


Gráfico 3: Distribuição dos valores das plaquetas e o estado do doente.

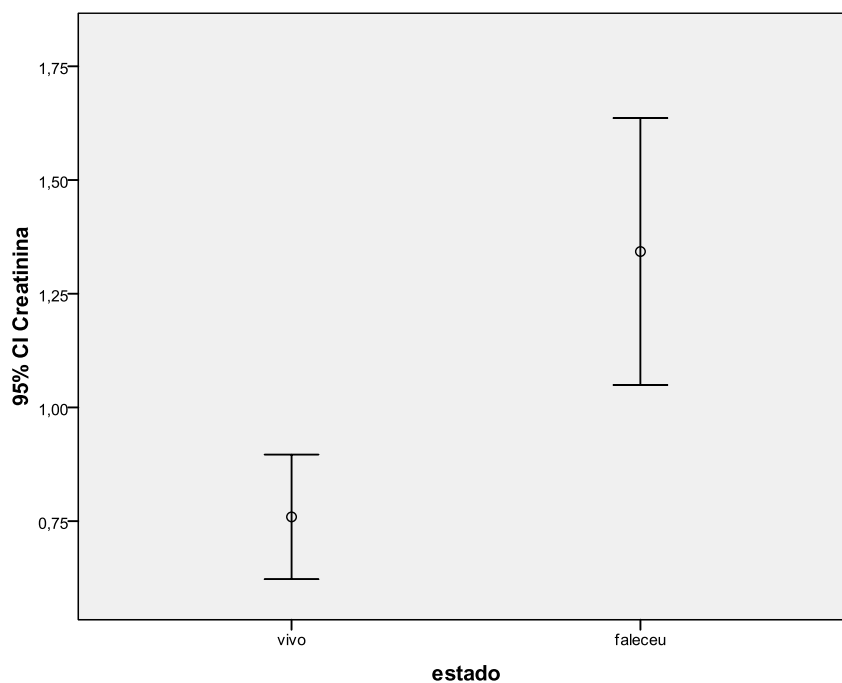


Gráfico 4: Distribuição dos valores da creatinina e o estado do doente.

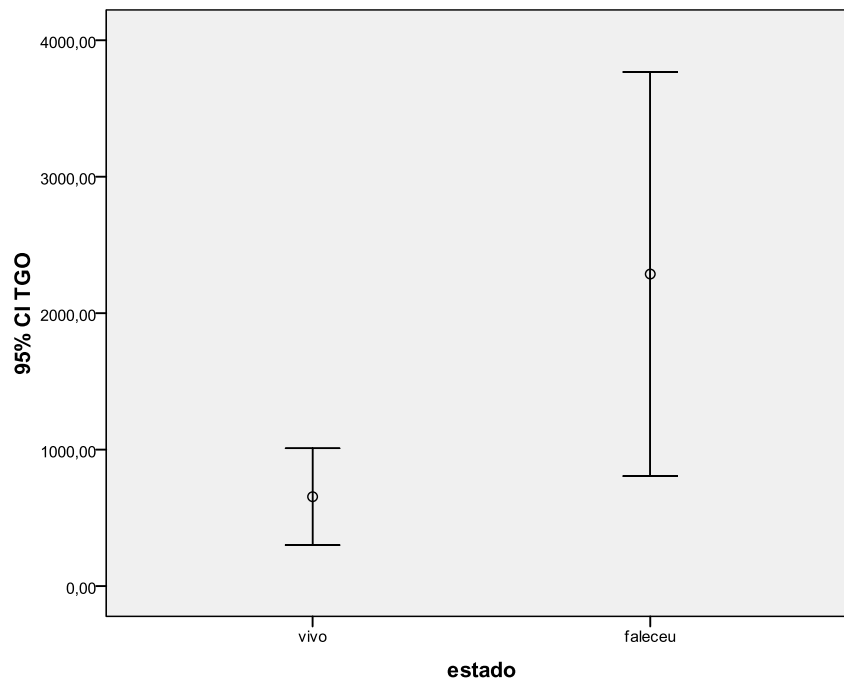


Gráfico 5: Distribuição dos valores de TGO e o estado do doente.

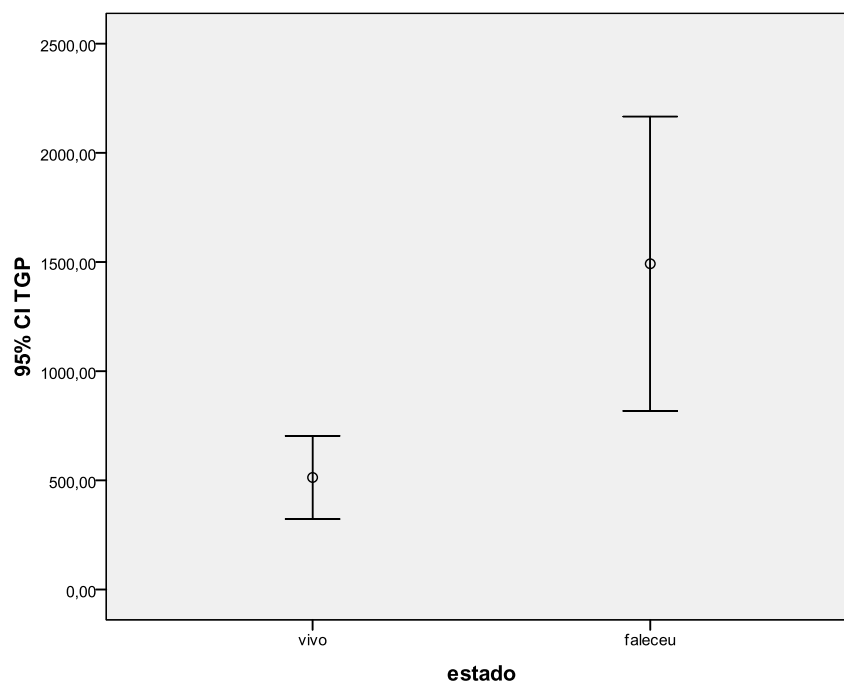


Gráfico 6: Distribuição dos valores de TGP e o estado do doente.

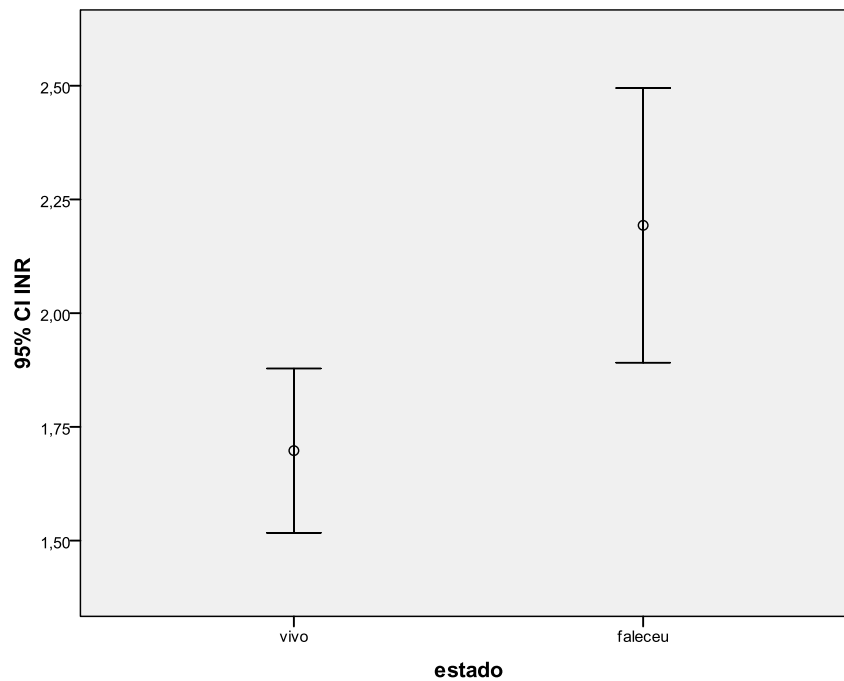


Gráfico 7: Distribuição dos valores de INR e o estado do doente.

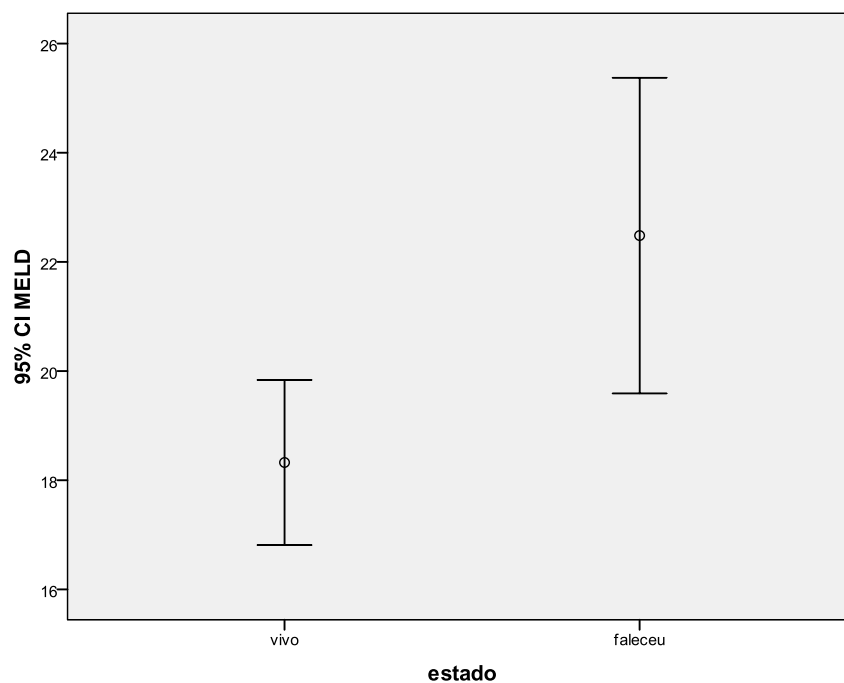


Gráfico 8: Distribuição dos valores de MELD e o estado do doente.

Através da regressão logística com o método de inclusão passo a passo (**Tabela II**) foi possível chegar a um modelo para cálculo da probabilidade de mortalidade pós-cirúrgica:

$$Prob = 1 / (1 + \exp - (-2,979 + 1,218*INR + 1,346*creatinina - 0,010*plaquetas))$$

Modelo representado nos **Gráfico 9-11**.

Variáveis	Coeficiente de regressão	valor p
INR	1,218	0,013
creatinina	1,346	0,023
Plaquetas	-0,010	0,026
Constante	-2,979	0,017

Tabela II: Modelo de regressão logística para a mortalidade pós Retransplante Hepático.

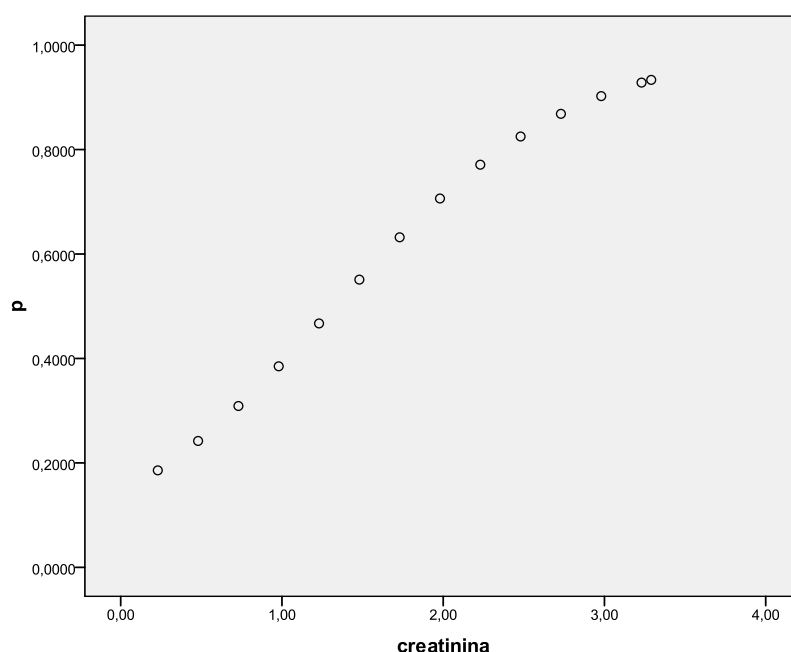


Gráfico 9: Representação gráfica do modelo de regressão logística para a probabilidade de mortalidade pós Retransplante Hepático, fixando as plaquetas e o INR (no valor médio) e analisando as variações da creatinina.

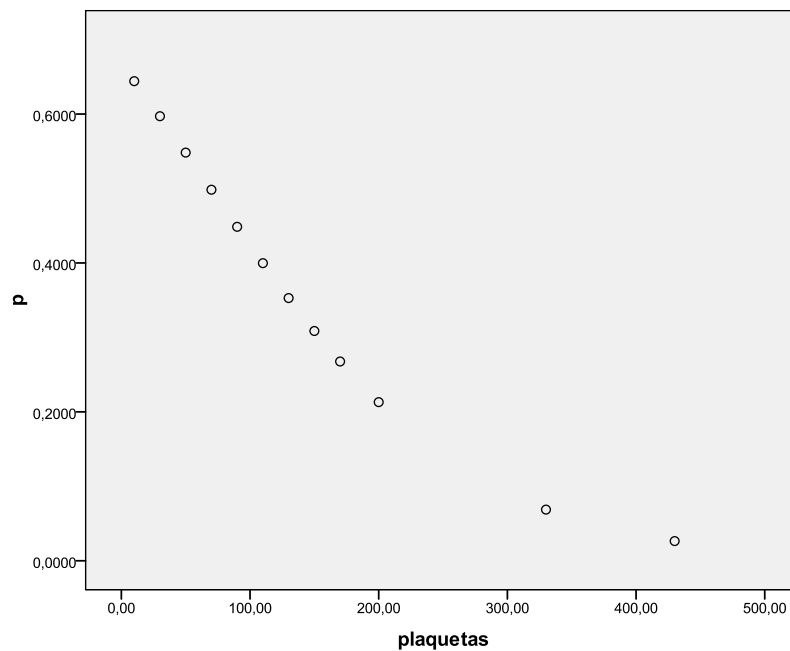


Gráfico 10: Representação gráfica do modelo de regressão logística para a probabilidade de mortalidade pós Retransplante Hepático, fixando a creatinina e o INR (no valor médio) e analisando as variações das plaquetas.

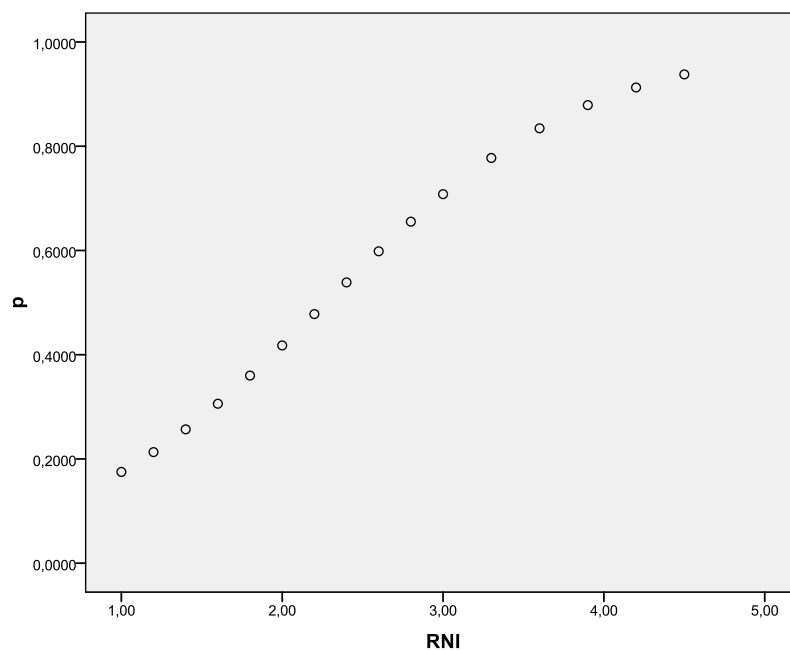


Gráfico 11: Representação gráfica do modelo de regressão logística para a probabilidade de mortalidade pós Retransplante Hepático, fixando a creatinina e as plaquetas (no valor médio) e analisando as variações INR.

Quanto à taxa de sobrevida (**gráfico 12**) pós Re-THO constatou-se que após 1, 5 e 10 anos é a mesma, 61%. Na amostra os 29 doentes faleceram entre os 0 dias e os 5 meses.

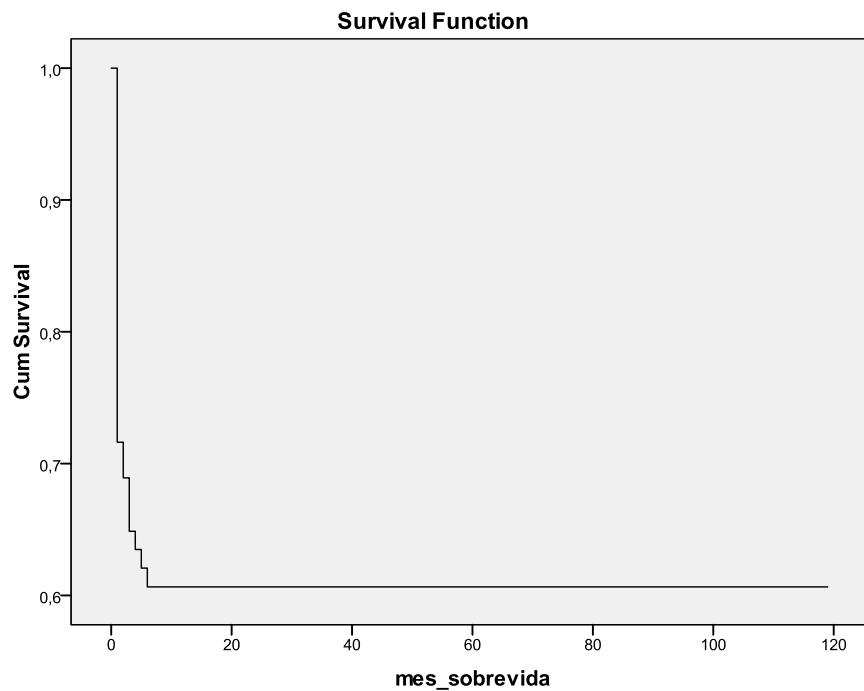


Gráfico 12: Taxa de sobrevida segundo o tempo (em meses).

Discussão

Este estudo esteve focado na sobrevivência do doente após o Re-THO e a descoberta de possíveis factores de risco que afectam a sobrevida.

Em 5-22% de todos os transplantes hepáticos, o Re-THO permanece a única alternativa para a sobrevida dos doentes com disfunção do enxerto hepático (Facciuto, Heidt et al. 2000; Azoulay, Linhares et al. 2002; Adam, McMaster et al. 2003). Nos últimos anos, para determinar o *outcome* dos candidatos a transplante foram desenvolvidos muitos modelos/*scores* prognósticos (Markmann, Markowitz et al. 1997; Azoulay, Linhares et al. 2002). Porém, a desvantagem de muitos desses modelos é a dificuldade em transferi-los para uma amostra mais pequena num determinado centro de transplantes, sendo pois necessária a investigação individual desses doentes. Tendo em conta os piores resultados dos Re-THO comparados com os Transplantes hepáticos primários, a crescente escassez de órgãos, e o aumento do número de candidatos a Re-THO, foram analisados os dados de 74 Re-THO realizados no nosso Centro Hospitalar, para se identificarem factores com valor prognóstico e que sejam avaliáveis no momento da decisão de se fazer Re-THO. Foram analisados para além dos dados socio-demográficos (sexo e idade), *timing* e indicações dos procedimentos, dados cirúrgicos e dados analíticos pré-cirúrgicos de cada doente, e a sua importância para o prognóstico/ sobrevida dos doentes.

Apesar de uma amostra pequena foi possível encontrar dados comparáveis com outros estudos.

Quanto aos dados socio-demográficos, tal como o estudo de Azoulay et al., o sexo não teve influência no prognóstico; mas enquanto a idade foi significativa nesse estudo, no presente estudo não esteve associada a qualquer significância, apesar da idade dos casos ser comparável (Azoulay, Linhares et al. 2002). Já no estudo de Markmann et al. a idade foi considerada um factor preditivo, mas neste estudo estiveram incluídas crianças, que em geral têm melhor sobrevida que os adultos (Markmann, Markowitz et al. 1997).

No estudo de Azoulay et al. nem a indicação para o TH, nem a indicação para o Re-THO, foi significativa, mas neste estudo foi encontrada uma associação significativa

entre a indicação para Re-THO e a sobrevida ($p=0,003$), (Azoulay, Linhares et al. 2002). No estudo de Rosen et al. foi relatado um *outcome* mais favorável para PNF versus não-PNF, numa amostra em que a PNF correspondia a 37% das indicações para Re-THO (Rosen, Madden et al. 1999). No presente estudo, porém o nº de doentes com PNF, esteve incluído no grupo das causas que afectavam directamente o órgão (Hepatite, PNF e Quisto Hidático gigante), e representava um grupo pequeno (14,9%). E contrariamente, as complicações vasculares e do tracto biliar é que tiveram associadas a melhor prognóstico. Do grupo que incluía PNF, 9 dos 11 doentes faleceram. Portanto, também pode ser possível que se o grupo de não PNF de Rosen et al. fosse subdividido noutros diagnósticos o *outcome* poderia ser diferente (Rosen, Madden et al. 1999).

O intervalo de tempo entre os dois procedimentos cirúrgicos não parece ter muita importância neste estudo, ao contrário do estudo de Markmann et al., que usou uma análise multivariável e encontrou uma relação com a sobrevida, e do estudo de Ma et al. (Markmann, Markowitz et al. 1997; Ma, Wang et al. 2008). Estes estudos revelaram que a sobrevida era menor quando o intervalo de tempo entre os dois procedimentos estava entre os 8 e os 30 dias, estando estes geralmente mais propensos a infecções e disfunção multiorgânica; já no intervalo inferior a 8 dias, há menos adesões tecidulares e menos perdas sanguíneas; o intervalo superior a 30 dias desde que os doentes estejam estáveis e reúnam as condições necessárias, estaria associado ao melhor prognóstico (Markmann, Markowitz et al. 1997; Ma, Wang et al. 2008). Embora, no presente estudo os intervalos estivessem distribuídos de forma diferente, não houve qualquer associação significativa entre intervalos menores que 8 dias ou maiores que 8 dias.

A análise dos resultados obtidos sugere que existe uma clara diferença no *outcome* entre os grupos de tipo electivo e urgente e os de super urgente, pode-se dizer então que nesta amostra, o Re-THO é completamente justificável se não for feito numa situação super urgente. O mesmo se observou no estudo de Azoulay et al. (Azoulay, Linhares et al. 2002). Nas situações em que é feito o Apelo, nos casos super urgentes é diferente, mas apesar dos piores resultados o Re-THO nestas situações não pode ser abandonado totalmente, por razões éticas e clínicas (Ubel, Arnold et al.

1993). Quando estão presentes todos os factores, considerados de risco, o Re-THO deve ser considerado com cautela extrema, se não for contra-indicado. Para os outros doentes a decisão deve ser tomada caso a caso, devendo no entanto ter em consideração que quanto mais precoce for a abordagem cirúrgica, menor será a deterioração, que é progressiva e que aumenta os riscos.

No estudo de Markmann et al. quando o tempo de isquemia fria era superior a 12 horas, representava um factor de pior prognóstico (Markmann, Markowitz et al. 1997). No entanto na amostra analisada, o tempo de isquemia fria nunca alcançou as 12 horas, teve um máximo de 11,30 horas, e não se verificou qualquer influência estatística no prognóstico dos doentes.

As unidades de GR transfundidas durante o procedimento cirúrgico não foram consideradas factor prognóstico, contrariamente aos estudos de Bilbao et al. e de Pfizmann; são semelhantes as unidades transfundidas nos doentes que faleceram e nos que estão vivos, a média de unidades transfundidas na amostra estudada foi 6, muito inferior à média do estudo de Bilbao et al. que foram 15 unidades (Bilbao, Figueras et al. 2003; Pfizmann, Benschmidt et al. 2007).

Segundo o estudo de Nishida et al as vantagens do uso da técnica de Piggyback em relação à técnica clássica incluem menores transfusões de GR, menores custos e uma segurança semelhante (Nishida, Nakamura et al. 2006). No estudo de Ma et al. há referência a esta técnica como a certa para quem já realizou cirurgias hepáticas anteriores, especialmente em retransplantes com graves adesões na parede posterior da veia cava inferior (Ma, Wang et al. 2008). Neste estudo não houve associação significativa das técnicas usadas e do melhor prognóstico dos doentes, sendo os valores muito semelhantes tanto com uma como com a outra.

Analisando os factores analíticos pré-cirúrgicos na amostra, os valores de creatinina, de plaquetas, de TGP e TGO foram detectados como factores preditivos para o prognóstico, tal como no estudo de Azoulay et al., que apenas não encontrou significância estatística nos valores de TGP (Azoulay, Linhares et al. 2002). O MELD score de 25 é um *cut-off* válido para se prever o *outcome* do retransplante, e casos de PNF estão associados a um pior prognóstico, devido ao estado clínico comprometido, evidenciado pelo alto valor de MELD (Ravaioli, Grazi et al. 2004). De facto, no presente

estudo os valores de MELD acima de 20 estiveram associados a maior mortalidade, e os abaixo 20 a maior sobrevida, o que também se demonstrou no estudo Ma et al., o que sugere que o MELD pode ser um dos factores prognósticos (Ma, Wang et al. 2008). Analisando as variáveis pela regressão logística, obteve-se um modelo para calcular a probabilidade de mortalidade pós-cirúrgica, no qual três factores são determinantes, a creatinina sérica, as plaquetas e o valor de INR. Essa probabilidade aumenta, quando a creatinina sérica é alta, as plaquetas estão baixas e o valor de INR é alto, logo pior prognóstico.

Muitos estudos (Rosen, Madden et al. 1999; Azoulay, Linhares et al. 2002), mas não todos (Postma, Haagsma et al. 2004), referem o nível de bilirrubina como um factor predictivo; neste estudo tal não aconteceu. Uma explicação poderá ser o facto de a maior parte das indicações para Re-THO serem complicações vasculares e do tracto biliar, portanto onde se encontram as doenças colestáticas, com altos níveis de bilirrubina.

Quanto à taxa de sobrevida, apenas se pode salientar que a essa taxa é a mesma após 1, 5 e 10 anos, sendo 61%, uma vez que na população estudada todas as mortes (29) ocorreram nos primeiros 5 meses pós Re-THO. Se compararmos a taxa de sobrevida aos 10 anos com a do estudo de Azoulay et al. (taxa de sobrevida 50,1%), a taxa obtida no presente estudo é superior (61%), estando mesmo mais próxima da taxa de sobrevida aos 10 anos após TH primário nesse mesmo estudo (67%) (Azoulay, Linhares et al. 2002).

Quanto à confiança dos factores preditivos encontrados, esta deve ser utilizada com precaução. O número de Re-THO (74) não é uma amostra suficiente para as análises estatísticas disponíveis. Porém se se obtiverem os mesmos valores numa análise prospectiva, esses factores, considerando que, não sendo propriamente para diferenciar doentes adequados, podem ser úteis para determinar a adequação dos casos individuais limite (*borderline*).

Como conclusão este estudo sugere que a indicação para Re-THO, o tipo de situação e a identificação de doentes de alto risco (com creatinina e INR altos e plaquetas baixas) desempenham um papel fundamental no prognóstico dos doentes retransplantados, e que devem ser tidos em conta na altura da decisão para Re-THO.

Perante os dados obtidos, pode-se dizer que os casos pós Re-THO têm uma sobrevida considerável no nosso hospital.

No sentido de se poder tomar a decisão de efectuar o retransplante hepático, cada vez com mais segurança, devem ser incentivados os estudos, a fim de se chegar a resultados mais conclusivos para determinar o prognóstico. E assim se evitar a perda de órgãos, que poderiam ser úteis aos doentes que aguardam pelo primeiro transplante, e que têm um melhor prognóstico.

Referências Bibliográficas

- Abbasoglu, O., M. F. Levy, et al. (1997). "Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss." Transplantation **64**(12): 1801-7.
- Adam, R., P. McMaster, et al. (2003). "Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry." Liver Transpl **9**(12): 1231-43.
- Azoulay, D., M. M. Linhares, et al. (2002). "Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis." Ann Surg **236**(6): 713-21; discussion 721.
- Bilbao, I., J. Figueras, et al. (2003). "Risk factors for death following liver retransplantation." Transplant Proc **35**(5): 1871-3.
- Facciuto, M., D. Heidt, et al. (2000). "Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality." Liver Transpl **6**(2): 174-9.
- Jain, A., J. Reyes, et al. (2000). "Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center." Ann Surg **232**(4): 490-500.
- Kashyap, R., A. Jain, et al. (2001). "Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up." Transplant Proc **33**(1-2): 1486-7.
- Ma, Y., G. D. Wang, et al. (2008). "Liver retransplantation: a single-centre experience." Chin Med J (Engl) **121**(20): 1987-91.
- Markmann, J. F., J. S. Markowitz, et al. (1997). "Long-term survival after retransplantation of the liver." Ann Surg **226**(4): 408-18; discussion 418-20.
- Nishida, S., N. Nakamura, et al. (2006). "Piggyback technique in adult orthotopic liver transplantation: an analysis of 1067 liver transplants at a single center." HPB (Oxford) **8**(3): 182-8.
- Pfitzmann, R., B. Benscheidt, et al. (2007). "Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years." Liver Transpl **13**(2): 248-57.
- Postma, R., E. B. Haagsma, et al. (2004). "Retransplantation of the liver in adults: outcome and predictive factors for survival." Transpl Int **17**(5): 234-40.
- Ravaioli, M., G. L. Grazi, et al. (2004). "Efficacy of MELD score in predicting survival after liver retransplantation." Transplant Proc **36**(9): 2748-9.
- Rosen, H. R., J. P. Madden, et al. (1999). "A model to predict survival following liver retransplantation." Hepatology **29**(2): 365-70.
- Starzl, T. E., T. L. Marchioro, et al. (1963). "Homotransplantation of the Liver in Humans." Surg Gynecol Obstet **117**: 659-76.

Ubel, P. A., R. M. Arnold, et al. (1993). "Rationing failure. The ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs." JAMA **270**(20): 2469-74.

Uemura, T., H. B. Randall, et al. (2007). "Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience." Liver Transpl **13**(2): 227-33.

Wang, Z. F. and C. Liu (2004). "Liver retransplantation: indications and outcomes." Hepatobiliary Pancreat Dis Int **3**(2): 175-8.

Agradecimentos

Ao meu orientador Mestre José Luís Brandão...

Pela sugestão do tema e total disponibilidade em me ajudar na realização deste estudo,

Pelo estímulo e incentivo, que fizeram despertar em mim o interesse pelo “mundo” dos transplantes;

E pela confiança depositada.

À Professora Corália Vicente...

Por todo o tempo que me disponibilizou,

Pela ajuda em todos os problemas informáticos encontrados,

E pela boa disposição e incentivo, que me ajudaram a não desanimar.

Aos meus pais...

Pela apreciação crítica e apoio incondicional.