

# Falência Hepática Aguda

# Evolução após transplante

**Joana Carolina João Fernandes**

Artigo científico original

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professor Doutor Luís Filipe Furtado Soares Tomé

Dra. Suzana Margarida Natividade Calretas

Número de aluno: 2008015414

Contacto: +351916690129

E-mail: joanacjfernandes@gmail.com

## ÍNDICE

Índice de Figuras .....	4
Índice de Tabelas .....	4
Lista de abreviaturas.....	5
Resumo .....	6
<i>Abstract</i> .....	7
Introdução .....	8
Objectivos .....	10
Material e Métodos .....	11
Resultados .....	14
Discussão.....	29
Conclusão .....	34
Agradecimentos .....	35
Referências bibliográficas .....	36
Tabelas .....	39

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Transplantes por ano por Falência Hepática Aguda .....	14
Figura 2. Etiologia da FHA entre os doentes transplantados .....	15
Figura 3. Necessidade de hemodiálise em função da etiologia da FHA .....	19
Figura 4. Sobrevida dos doentes transplantados por FHA .....	24
Figura 5. Sobrevida das diferentes etiologias de FHA, após transplante .....	25
Figura 6. Sobrevida dos doentes transplantados sem necessidade (linha azul) e com necessidade (linha verde) de hemodiálise pós-operatória. ....	26

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características da evolução pós-transplante .....	39
Tabela 2. Análise univariada: impacto na sobrevida .....	40
Tabela 3. Análise multivariada .....	41
Tabela 4. <i>Cut-offs</i> das variáveis quantitativas com influência na sobrevivência (Análise Univariada) .....	42
Tabela 5. Análise Multivariada com <i>cut-offs</i> .....	43

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>ALFSG</b>	Acute Liver Failure Study Group
<b>ATG</b>	Globulina antitimócito
<b>BT</b>	Bilirrubina Total
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>ELTR</b>	European Liver Transplant Rigestry
<b>EBV</b>	Vírus Epstein Barr
<b>FA</b>	Fosfatase alcalina
<b>FHA</b>	Falência Hepática Aguda
<b>GGT</b>	Gama-glutamyl transferase
<b>HAI</b>	Hepatite Autoimune
<b>HUC</b>	Hospitais da Universidade de Coimbra
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INR</b>	Índice Internacional Normalizado
<b>KCHK</b>	Critérios de King's College Hospital
<b>OKT 3</b>	Anticorpo monoclonal Muromonab anti-CD3
<b>TGO</b>	Transaminase glutamo-oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase glutamo-pirúvica
<b>TP</b>	Tempo de Protrombina
<b>UTHPA</b>	Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos
<b>VHA</b>	Vírus da Hepatite A
<b>VHB</b>	Vírus da Hepatite B
<b>VHC</b>	Vírus da Hepatite C
<b>VHD</b>	Vírus da Hepatite Delta

## RESUMO

*Introdução.* A falência hepática aguda (FHA) é uma doença rara e grave, com comprometimento súbito da função hepática, que se associa a elevada mortalidade. O transplante hepático de emergência tornou-se o elemento fulcral no aumento da sobrevivência destes doentes. O objectivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica a longo prazo dos doentes com FHA transplantados e possíveis factores influenciadores do prognóstico.

*Métodos.* Fez-se um estudo retrospectivo de 68 doentes transplantados por FHA nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre Outubro de 1992 e Dezembro de 2014.

*Resultados.* A FHA de causa tóxica foi a principal indicação para transplante (26,5%), seguida da causa vírica (15,9%). Após transplante 67,2% apresentaram, pelo menos, uma complicação infecciosa. Complicações biliares verificaram-se em 26,9% e vasculares em 23,9%. As infecções representaram a principal causa de morte. A taxa de sobrevivência a 1 ano, 5 anos e 10 anos foi de 67,6%, 61,5% e 56,1%, respectivamente. Os factores que se mostraram com maior influência na sobrevivência foram a idade do doente superior a 50 anos, valores de GGT pré-transplante superiores 192 U/L e a necessidade de diálise no pós-transplante imediato. Nenhum doente apresentou sequelas neurológicas a longo prazo.

*Conclusão.* A evolução clínica após transplante de emergência é, em geral, favorável, apesar de quase metade dos doentes terem falecido. É importante aprofundar o conhecimento dos factores envolvidos no prognóstico, o que é difícil devido à reduzida incidência desta doença.

## Palavras-chave

Falência hepática aguda, Transplante hepático, Sobrevivência, Prognóstico, Factores preditivos.

**ABSTRACT**

*Background:* Acute liver failure (ALF) is a rare and severe disease with a sudden hepatic dysfunction associated with high mortality. Liver transplantation has become the key element to improve survival rates in these patients. The aim of this study was to evaluate the long-term outcome in patients with ALF after liver transplant.

*Methods:* A retrospective analysis was made of 68 patients with ALF who underwent liver transplantation at Coimbra's University Hospitals from October 1992 to December 2014.

*Results:* Toxic ALF was the main indication to transplant (26,5%), followed by viral infection (15,9%). After transplantation 67,2% had at least one infectious complication. Biliary complications were found in 26,9% and vascular complications in 23,9%. Infections represent the major cause of death. The survival rates at 1 year, 5 years and 10 years were 67,6%, 61,5% and 56,1%, respectively. Three factors were associated with poor outcome: patient's age >50 years, GGT before transplant >192 U/L and post-transplant dialysis requirement. No patient had long-term neurological sequelae.

*Conclusions:* The long-term clinical outcome after emergency liver transplantation is generally good, even though almost half of the patients have died. It is important to improve the knowledge among potential indicators of poor prognosis, which is challenging due to the low incidence of this disease.

**Keywords**

Acute liver failure, Liver transplant, Survival, Prognosis, Predictors.

## INTRODUÇÃO

A Falência hepática aguda (FHA) é uma doença rapidamente progressiva com elevada mortalidade que desafia as melhores capacidades clínicas e cirúrgicas.<sup>1,2</sup> A sua raridade, gravidade e heterogeneidade, traduzem-se numa base de evidência limitada para orientar as atitudes terapêuticas.<sup>3</sup>

Originalmente designada “falência hepática fulminante”, a FHA é uma síndrome clínica provocada por uma rápida perda da função hepática e caracterizada essencialmente por icterícia, coagulopatia (INR  $\geq$  1,5) e encefalopatia em doentes sem doença hepática prévia conhecida.<sup>3</sup>

O intervalo entre o início dos sintomas e o desenvolvimento de encefalopatia hepática divide a FHA em 3 categorias quanto à sua apresentação clínica: hiperaguda (intervalo inferior a 7 dias), aguda (entre 8 a 28 dias) e subaguda (entre 5 a 26 semanas).<sup>4</sup> A rapidez de instalação da doença permite depreender a possível etiologia da FHA, prováveis complicações e o prognóstico do respectivo doente sem recurso a transplante. Aos casos de falência hepática hiperaguda está geralmente associada a toxicidade por paracetamol ou hepatites víricas, havendo maior incidência de edema cerebral, mas mais elevada probabilidade de sobrevida apenas com terapêutica médica. Os casos subagudos normalmente estão associados a lesões hepáticas idiossincráticas induzidas por fármacos ou a causas indeterminadas e, apesar da evolução clínica menos agressiva, têm pior prognóstico na ausência de transplante hepático.<sup>3,4</sup>

Não há nenhuma terapêutica médica totalmente comprovada para esta doença devastadora, sendo o transplante hepático a solução mais eficaz para melhorar o prognóstico destes doentes.<sup>5</sup>

Em 1989 um estudo retrospectivo liderado por O’Grady conduziu à formulação de critérios de selecção de candidatos a transplante hepático conhecidos como “King’s College Hospital Criteria” (KCHC), ainda hoje os mais comumente utilizados.<sup>6</sup> Este e outros

critérios de prognóstico (Clichy Criteria e Japanese Criteria, por exemplo) que têm surgido são relativamente sensíveis, com robustez na predição da mortalidade, mas pouco específicos e com pouca capacidade de determinar de forma confiável quem vai sobreviver.<sup>7</sup> De modo a contornar estas limitações, uma grande variedade de sistemas de avaliação e preditivos de prognóstico têm sido propostos, mas nenhum tem tido aceitação universal, apesar da necessidade de melhorar a identificação dos doentes com FHA candidatos a transplante.<sup>3</sup>

É da máxima importância a identificação precoce dos doentes com pior prognóstico que beneficiarão de transplante hepático, reconhecendo os 4 factores chave determinantes: etiologia, grau de progressão da doença, idade do doente e parâmetros laboratoriais marcadores da gravidade.<sup>8</sup> O diagnóstico etiológico deve ser feito rapidamente pois parece ser, por si só, o mais forte indicador de prognóstico.<sup>9</sup> Contudo, em 15% dos casos a etiologia permanece desconhecida.<sup>7</sup>

Antes de 1980, a sobrevivência dos doentes com FHA era inferior a 10%.<sup>2</sup> Nas últimas três décadas, devido à maior capacidade e precocidade no reconhecimento da doença, ao aperfeiçoamento dos protocolos específicos das Unidades de Cuidados Intensivos e ao recurso ao transplante hepático, os resultados associados à FHA têm vindo a melhorar.<sup>6</sup>

Os resultados clínicos a longo-termo e a evolução pós-transplante dos sobreviventes de FHA necessitam ser melhor explorados, apesar do crescente número de estudos publicados nesta área.



## **OBJECTIVOS**

Propusemo-nos a realizar uma reflexão sobre a evolução clínica pós-transplante, inerente aos doentes transplantados por Falência Hepática Aguda, com enfoque na sobrevivência a 1 ano e a 5 anos, dado que não está publicada uma abordagem sistemática dos resultados obtidos na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos (UTHPA) dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os resultados observados irão contribuir para uma melhor abordagem destes doentes no futuro e permitirão posteriores comparações com os casos de Falência Hepática aguda não transplantados e com outras populações de doentes submetidos a transplante hepático.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Desenho do estudo**

No presente trabalho foi realizado um estudo retrospectivo dos 68 adultos transplantados por Falência Hepática Aguda nos Hospitais da Universidade de Coimbra entre outubro de 1992 e dezembro de 2014. O estudo dos registos clínicos individuais foi feito entre setembro e dezembro de 2014, com recurso ao arquivo da UTHPA, ao arquivo central dos HUC e com o apoio da equipa multidisciplinar da UTHPA. Foram analisados os processos individuais dos doentes desde o momento da admissão na UTHPA até ao último contacto médico com este hospital.

Os doentes admitidos foram monitorizados segundo protocolos bem estabelecidos. Todos foram indicados para transplante hepático após avaliação criteriosa por uma equipa multidisciplinar, incluindo cirurgiões, gastroenterologias, internistas e neurologistas. A decisão inerente a transplantar esses doentes foi baseada nos Critérios “King’s College” e/ou “Clichy”.

Além dos doentes referidos, foram transplantados por FHA 15 crianças com idade inferior a 15 anos, que foram excluídas do estudo.

### **Amostra e variáveis analisadas**

Partindo da lista da totalidade dos doentes transplantados na UTHPA dos HUC, foram seleccionados 68 adultos submetidos a transplante hepático de emergência por FHA.

Houve um doente com indicação para transplante que faleceu no bloco operatório antes da realização do transplante propriamente dito por colite isquémica extensa, daí não ser considerado neste estudo.

Da informação pré-operatória imediatamente anterior ao transplante, registou-se para cada doente: idade aquando do transplante, género, etiologia da FHA, valores analíticos de

creatinina, sódio, potássio, TGO, TGP, BT, GGT, FA, TP, INR, Factores V e VII da coagulação e serologias para CMV, VHB e VHC. A encefalopatia hepática foi graduada de acordo com os critérios de West Haven.

Os dados estudados inerentes ao dador e ao acto operatório incluíram: data do transplante, idade e género do dador, compatibilidade ABO do dador com o enxerto, serologias para CMV do dador, tempo de isquémia fria, tipo de transplante hepático, tipo de anastomose biliar e colocação ou não de dreno de Kehr.

Com o intuito de avaliar a evolução clínica pós-transplante destes doentes, analisaram-se os vários tipos de complicações desenvolvidas: necessidade de suporte renal na primeira semana, complicações vasculares (trombose ou estenose da artéria hepática, trombose ou estenose da veia porta, trombose da veia cava inferior e veias supra-hepáticas), complicações biliares (estenose ou fuga biliar e o seu tratamento) e complicações infecciosas (local da infecção e agentes envolvidos). Avaliaram-se os episódios de rejeição aguda e crónica com determinação da sua frequência, gravidade e tratamento. Fez-se ainda a recolha do número de retransplantes efectuados e do intervalo temporal até ao procedimento. Foram registados os níveis séricos mais elevados de TGO, TGP, FA, GGT e BT na primeira semana após transplante, assim como os valores inerentes à última consulta. No último contacto médico avaliaram-se os níveis de leucócitos e hemoglobina, assim como o esquema de imunossupressão.

Valorizou-se o desenvolvimento de complicações neurológicas e a interferência a nível psicossocial deste acontecimento.

Por fim, analisou-se o estado do doente (vivo/falecido) e a data e causa de morte.

### **Análise estatística**

Usou-se o programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 22.0 para o processamento dos dados colhidos.

Foi avaliada a normalidade das 47 variáveis quantitativas em estudo através do teste de Kolmogorov-Smirnoff. Apenas 6 apresentaram distribuição normal: idade do dador, sódio sérico pré-transplante, potássio pré-transplante, factor V pré-transplante, hemoglobina no último contacto e tempo de isquémia fria. Optou-se por apresentar todas as variáveis quantitativas através da mediana, com o valor máximo e mínimo da sua distribuição.

Para comparar as variáveis categóricas entre 2 grupos foi utilizado o teste qui-quadrado de independência e para comparar as variáveis quantitativas entre 2 grupos foi utilizado o teste Mann-Whitney. Para comparar as variáveis quantitativas em mais do que 2 grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e as comparações múltiplas de Bonferroni.

A análise de Kaplan-Meier foi usada para estimar a sobrevida dos doentes transplantados por FHA, sendo utilizado o teste de log-rank para comparar sobrevida entre grupos. A análise univariada foi realizada através da regressão de Cox, de modo a determinar o impacto de vários factores na sobrevida, e calcularam-se os respectivos Hazard Ratio. As variáveis com  $p < 0,05$  na análise univariada foram considerados para análise multivariada, tendo sido recalculado o Hazard ratio para cada um desses factores, de modo a perceber se essas variáveis têm o mesmo impacto isoladas ou em associação. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

Para determinação dos *cut-offs* preditivos de prognóstico das variáveis quantitativas significativas na análise univariada, foi efectuada uma avaliação por 2 métodos: curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) e distribuição de frequências por decis. Avaliou-se o seu impacto na sobrevida através da Regressão de Cox.

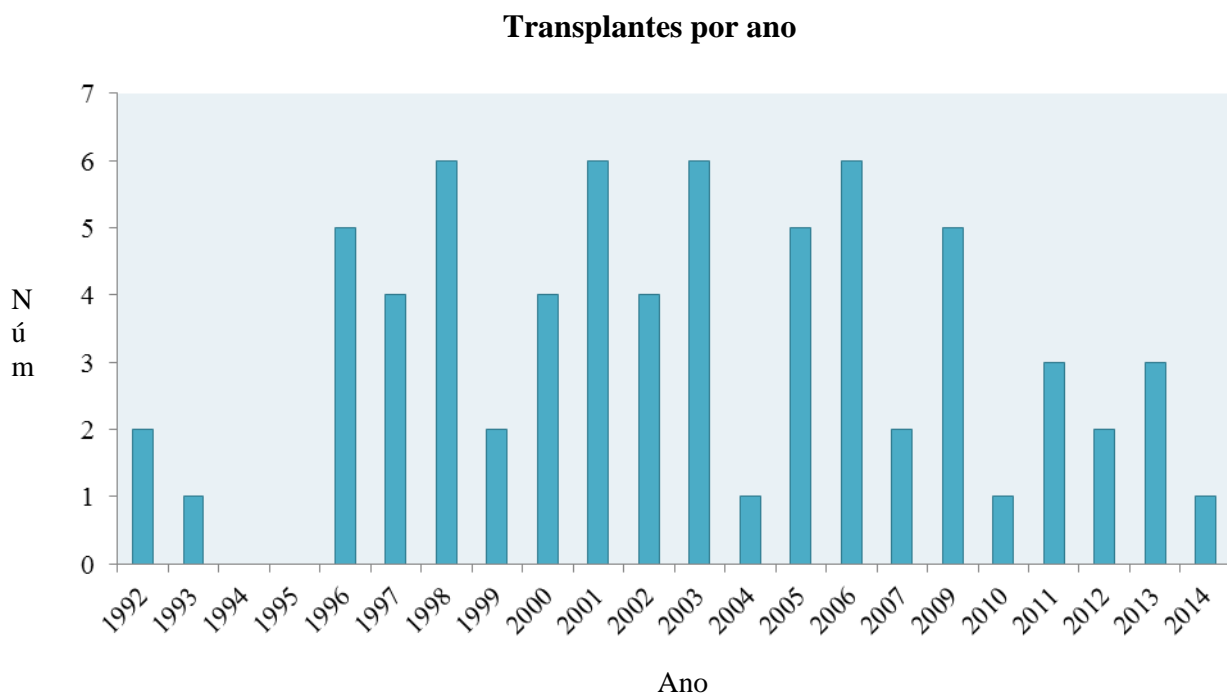
## RESULTADOS

### 1. Avaliação pré-transplante

#### 1.1. Etiologia da FHA

Dos 1111 transplantes hepáticos realizados na UTHPA dos HUC entre outubro de 1992 e dezembro de 2014, 83 foram por FHA, dos quais 68 em adultos, correspondendo a 7,5% de todos os transplantes efectuados.

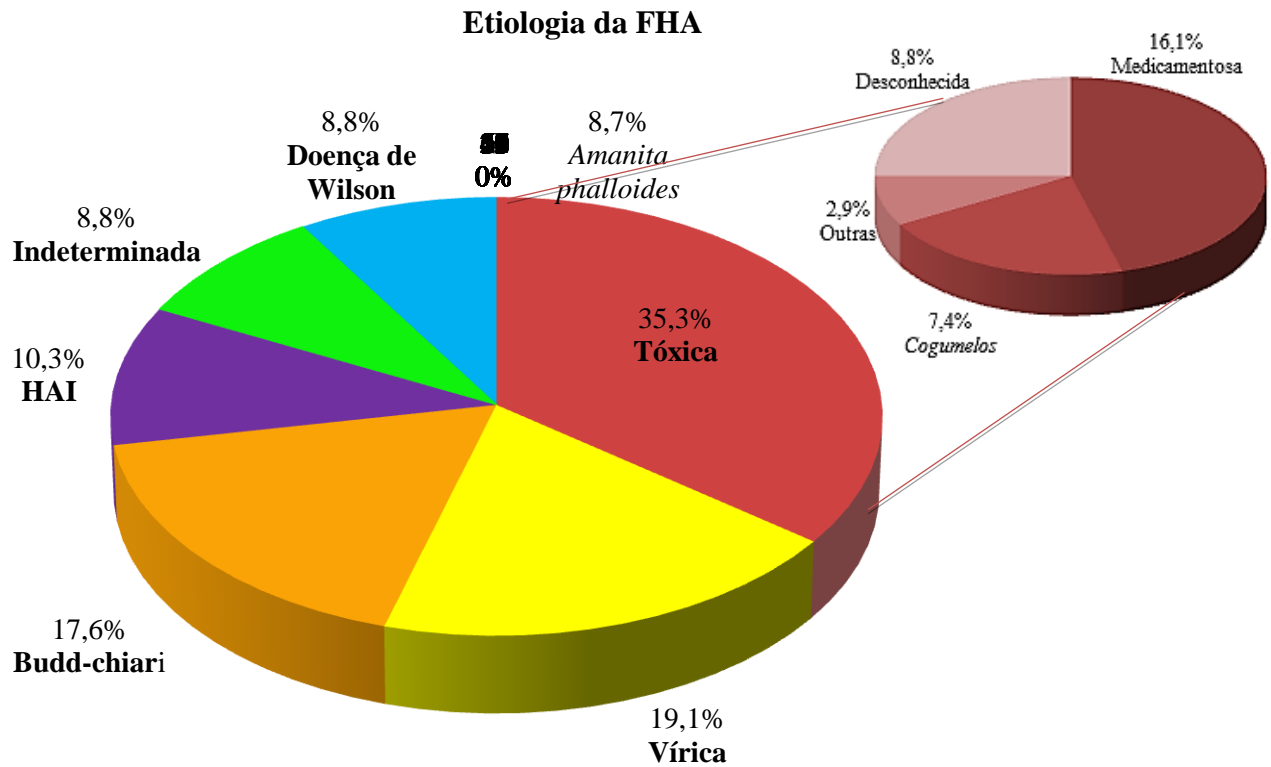
Por ano são realizados, em média, 3 transplantes por FHA em adultos nos HUC, sendo que nos anos de 1998, 2001, 2003 e 2006 se verificou um maior número com 6 transplantes anuais, como se encontra representado na Figura 1.



**Figura 1.** Transplantes por ano por Falência Hepática Aguda.

A etiologia mais associada a transplante foi a FHA de causa tóxica, verificada em 24 casos (35,3%). As restantes etiologias por ordem decrescente de frequência foram: vírica em 13 casos (19,1%), Síndrome de Budd-chiari em 12 casos (17,6%), hepatite autoimune em 7

casos (10,3%) e Doença de Wilson em 6 casos (8,8%). A causa permaneceu indeterminada em 8,8%. A distribuição dos doentes pela etiologia da FHA encontra-se representada na Figura 2. Não se verifica diferença estatisticamente significativa entre as etiologias verificadas nos género masculino e no género feminino ( $p=0,523$ ).



**Figura 2.** Etiologia da FHA entre os doentes transplantados.

Entre os casos transplantados por FHA de etiologia tóxica, 18 são de causa conhecida (26,5%), sendo 11 de origem medicamentosa (16,1%), e 6 de causa desconhecida (8,8%). Entre as tóxicas conhecidas, 7 associaram-se à toma de fármacos tuberculostáticos (5 por Isoniazida e 2 por Nimesulide), 5 deveram-se a ingestão de cogumelos (*Amanita phalloides*), 2 a Paracetamol, 1 a Ácido Valpróico, 1 a Flupirtina, 1 a Arnica e 1 a Tricloroetileno. Entre as tóxicas desconhecidas, 2 dos casos são suspeitos de intoxicação por interferão gama.

Entre as causas víricas, 11 deveram-se a hepatite B aguda (15,9%), 1 a hepatite E aguda e 1 ao vírus Epstein Barr. Dos 11 casos associados ao VHB, 8 apresentavam serologias isoladas para esse vírus, 2 tinham associação ao VHC e 1 ao VHD.

Fazendo uma comparação entre dois grupos temporais distintos (1992 a 2002 *versus* 2003 a 2014), verifica-se que os transplantes por FHA devida a Síndrome de Budd-chiari diminuíram para metade (23,5% *versus* 11,8%) e que os associados a FHA vírica diminuíram para mais de metade (26,5% *versus* 11,8%). Contudo, verifica-se um aumento para quase o dobro dos casos de FHA tóxica (26,5% *versus* 44,1%) e por HAI (5,9% *versus* 14,7%) no segundo grupo temporal. Contudo, não se verifica diferença significativa nas etiologias entre os dois grupos temporais ( $p=0,227$ ).

## **1.2. Características dos doentes**

A mediana da idade dos doentes com FHA com indicação para transplante foi de 35 anos, tendo o doente mais novo 17 anos e o doente mais velho 67 anos.

O transplante foi realizado a 40 mulheres (58,8%) e a 28 homens (41,2%). Apenas 2 indivíduos eram de raça negra (2,9%), sendo os restantes caucasianos. A mediana do tempo de entre o transplante e a alta hospitalar foi de 33 dias (15-117 dias). Todos os doentes candidatos a transplante apresentavam encefalopatia grau III ou IV.

Os parâmetros analíticos imediatamente anteriores ao transplante são conhecidos em 53 doentes, sendo a mediana desses parâmetros a seguinte: TGP 404 U/L (33-8408), TGO 488 U/L (36-16402), BT 21,5 mg/dL (1,8-267), GGT 48 U/L (13-454) e FA 117 U/L (4-244). Desses doentes, a mediana de leucócitos foi  $12 \times 10^9/L$  ( $2-75,6 \times 10^9/L$ ), de plaquetas  $96 \times 10^9/L$  ( $13,9-280 \times 10^9/L$ ) e de albumina 2,9 g/dL (1,8-4,7).

Em 46 doentes foi ainda possível analisar a mediana do valor de glicose 122,5 mg/dL (33-311), de sódio 135,5 mEq/L (124-156) e de potássio 4,2 mEq/L (2,2-6,8). Em 43 doentes

verificou-se que a mediana de creatinina foi 1,2 mg/dL (0,2-15), não se relacionando com a necessidade de diálise pós-transplante ( $p=0,399$ ).

Em relação ao estudo da coagulação, dos 49 doentes com informação registada acerca do tempo de protrombina, a mediana foi 53 segundos (13,6-122,6); dos 39 casos com registo do valor de INR, a mediana foi 4,68 (1,85-12,50); de 35 doentes avaliados, a mediana do valor de factor V foi 20% (1-76) e dos 31 casos com valor de factor VII a mediana foi 6 % (1-76).

Verificou-se que a distribuição de TGP não é a mesma entre as etiologias ( $p=0,014$ ), apresentando valores mais elevados na FHA tóxica (mais especificamente nos casos de intoxicação por *Amanita phalloides*) e mais baixos na HAI. Também se pôde verificar que a distribuição do tempo de protrombina não é o mesmo entre as etiologias ( $p=0,012$ ), sendo também mais elevado na FHA tóxica.

As serologias para CMV dos 47 doentes avaliados mostraram-se IgG + em 38,3% desses doentes. Dos 62 doentes com serologias para VHB e VHC, 27,4% apresentavam positividade para AgHBs e 3,2% para anti-HCV.

### **1.3. Características do dador e do acto operatório**

Analisaram-se unicamente os dados do dador e do acto cirúrgico inerentes ao transplante primário, excluindo-se as informações associadas ao retransplante. A mediana da idade dos dadores foi de 35 anos, apresentado o mais velho 81 anos e o mais novo 9 anos. Dos 61 doentes em que foi possível avaliar o género do dador, 44 pertenciam sexo masculino (72,1%) e 17 ao sexo feminino (27,9%). Dos 57 casos em que foi possível ter acesso aos resultados serológicos do CMV dos dadores, 47 apresentavam IgG+ para CMV (82,5%).

Entre os 65 casos em que foi possível avaliar o grupo sanguíneo ABO do dador e do receptor, o grupo sanguíneo foi isogrupal em 50,8%. Contudo, existiu compatibilidade do enxerto em 78,5%, tendo-se utilizado enxerto incompatível em 21,5%. Não se verificou relação significativa entre a incompatibilidade do enxerto e o desenvolvimento de



complicações vasculares ( $p=0,841$ ). Contudo verificou-se relação entre a incompatibilidade ABO e o desenvolvimento de estenose biliar ( $p=0,018$ ).

O enxerto em 65 casos foi de dador cadavérico, tendo-se realizado transplante sequencial em 3 doentes. A mediana do tempo de isquémia fria foi de 510 minutos (248-765 minutos). Tendo por base informação inerente à intervenção cirúrgica de 67 doentes, realizou-se transplante ortotópico em 92,4%, auxiliar ortotópico em 6,1% e auxiliar heterotópico em 1,5%. Em nenhum caso se realizou transplante duplo. A anastomose biliar foi latero-lateral em 39 casos (58,2%), termino-terminal em 24 (34,8%), termino-lateral em 1 caso e hepático-jejunal também em 1 caso. Em 2 doentes não foi efectuada anastomose biliar e acabaram por falecer nas primeiras 48h após o transplante. Foi aplicado dreno de Kehr em 15 doentes (22,4%).

## **2. Avaliação pós-transplante**

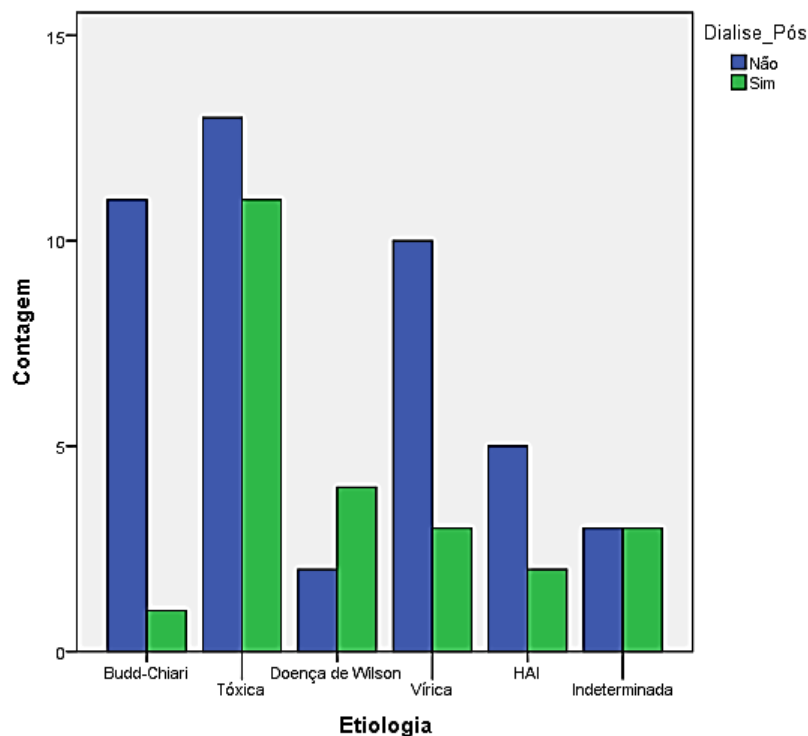
### **2.1. Disfunção primária do enxerto**

Disfunção primária do enxerto, manifestada por citólise hepática e elevação rápida das transaminases, ausência de produção de bÍlis, alterações da coagulação graves, hipoglicémia, elevados níveis de lactato e instabilidade hemodinâmica<sup>10</sup>, foi descrita em 21 doentes (30,9%). Desses, 10 acabaram por ser retransplantados, num intervalo mediano de 10 dias (1-970). Nestes doentes, não se verificou relação significativa entre função primária pobre do enxerto na primeira semana e desenvolvimento de rejeição aguda ( $p=0,457$ ) ou crónica ( $p=0,889$ ). As características da evolução pós-transplante estão registadas na Tabela 1.

### **2.2. 1ª semana pós-transplante**

Foi possível analisar a mediana dos valores analíticos de 55 doentes: TGP 1426 U/L (102-5018), TGO 1979 U/L (181-9709), GGT 219 U/L (20-1386), FA 202,0 U/L (43-837) e BT 14,9 mg/dL (3,2-55,4).

Houve necessidade de recurso a hemodiálise durante a primeira semana após transplante, em 24 doentes (35,3%). Não há uma tendência estatisticamente significativa para necessidade de suporte renal pós-transplante em função da etiologia ( $p=0,104$ ). Contudo, pelo gráfico apresentado na Figura 3, é possível verificar que na Doença de Wilson há uma maior frequência de dialisados comparativamente aos não dialisados, verificando-se também uma grande percentagem de dialisados na FHA tóxica.



**Figura 3.** Necessidade de hemodiálise em função da etiologia da FHA.

### 2.3. Retransplante

Houve necessidade de realização de retransplante em 17 doentes (25%) e em 3 (4,4%) recorreu-se a um segundo retransplante. A mediana do tempo até ao primeiro retransplante foi de 10 dias (1-970 dias). Verificou-se ainda que 6 doentes foram retransplantados nos primeiros 3 dias e 12 foram retransplantados nos primeiros 40 dias após transplante.

Verificou-se uma associação significativa entre o transplante com incompatibilidade ABO e a necessidade de retransplante ( $p=0,031$ ), tendo-se realizado retransplante em 50% desses casos. Verificou-se também uma relação significativa entre a necessidade de retransplante e a existência de disfunção primária do enxerto ( $p=0,006$ ). Há ainda uma tendência para associação entre as complicações vasculares e a necessidade de retransplante ( $p=0,053$ ).

## **2.4. Rejeição**

32 doentes (46,4%) apresentaram, pelo menos, 1 episódio de rejeição confirmado por biópsia hepática. A mediana do tempo até rejeição foi de 270 dias (2-5475). Nos primeiros 10 dias pós-transplante verificaram-se 11 episódios de rejeição (34,4%) e 17 nos primeiros 2 meses.

Verificou-se, pelo menos, um episódio de rejeição celular aguda em 30 doentes (44,8%), sendo que 19 apresentaram 1 episódio, 6 apresentaram 2 episódios, 3 apresentaram 3 episódios e 2 apresentaram 4 episódios. Quanto à gravidade, foi ligeira em 26,9%, moderada em 17,9% e severa em 14,9%. Fez-se administração de ATG em 4 doentes e de OKT3 em apenas 1 doente. Um doente desenvolveu uma rejeição humoral aguda.

Rejeição celular crónica verificou-se em 7 doentes (10,4%). Em 71,4% desses verificou-se rejeição aguda prévia, sendo que em mais de metade (60%) se verificaram 3 ou mais episódios. Embora se verifique uma tendência para ocorrência de rejeição crónica mais nos indivíduos com rejeição aguda prévia, não se consegue estabelecer uma relação significativa entre estas duas variáveis ( $p=0,229$ ).

## **2.5. Complicações**

### **2.5.1. Complicações vasculares**

Dos 67 doentes avaliados, 16 desenvolveram uma ou mais complicações vasculares (23,9%). Trombose da artéria hepática verificou-se em 5 (7,5%), estenose da artéria hepática

em 2 (3%), trombose da veia porta em 4 (6%), estenose da veia porta em 3 (4,5%), trombose da veia cava inferior em 5 (7,5%) e trombose das artérias supra-hepáticas em 2 (3%).

Registou-se mais do que uma complicação vascular em 3 doentes (4,5%). Um deles apresentou trombose da artéria hepática e da veia cava inferior; outro evidenciou trombose da veia porta e da veia cava inferior e outro apresentou trombose da artéria hepática, da artéria supra-hepática, da veia porta e da veia cava.

### **2.5.2. Complicações biliares**

18 doentes apresentaram complicações biliares (26,9%). Estenose das vias biliares registou-se em 14 doentes (20,9%), fuga biliar em 6 (9%) e em 2 a ocorrência de ambas. Foi realizada CPRE com colocação de prótese na via biliar em 12 (17,9%). Em 5 foi realizada posterior correcção cirúrgica por hepatocolecostomia.

### **2.5.3. Complicações infecciosas**

Conhecida informação de 67 doentes, foi possível verificar uma ou mais complicações infecciosas em 45 doentes (67,2%).

Todos os doentes com complicações infecciosas apresentaram, pelo menos, uma infecção de origem bacteriana. Foram registadas infecções bacterianas do trato respiratório em 28 doentes (41,8%), destacando-se como etiologias mais frequentes: *Pseudomonas aeruginosa* (7,5%), *Staphylococcus aureus* (7,5%), *Acinetobacter baumannii* (4,5%), *Staphylococcus epidermidis* (4,5%) e *Klebsiella pneumoniae* (4,5%). Em casos esporádicos verificou-se infecção por microrganismos mais raros como *Gemella morbilorum*, *Morganella morganii*, *Stenotrophomas maltophilia* e *Burkholderia cepaciae*.

As infecções do trato urinário foram referidas em 13 doentes (19,4%), sendo os microrganismos mais frequentes: *Enterococcus faecium* (4,5%), *Candida albicans* (3%), *Pseudomonas aeruginosa* (3%) e *Escherichia coli* (3%).

Verificou-se o desenvolvimento de peritonite em 26,9%. Foram ainda identificadas infecções das vias biliares em 8,9%.

Infecções fúngicas foram descritas em 14 doentes (20,9%), tendo sido verificada infecção por *Candida albicans* em 10 doentes (14,9%), Aspergilose Pulmonar em 3 (4,5%) e Pitiríase versicolor em 1 (1,5%). De referir que uma doente com Aspergilose desenvolveu AVC isquémico ao 8º dia pós-operatório, por embolização séptica.

Infecções víricas foram evidentes em 11 doentes (16,2%), sendo que em 8 (11,8%) houve infecção por CMV, em 2 houve infecção por herpes zóster, em 1 doente desenvolveu-se infecção por VHB após enxerto de dador infectado. Dos que desenvolveram infecção por CMV, apenas 3 se associaram a dador com IgG+ para CMV (6,4%), não havendo relação significativa entre o desenvolvimento de infecção por CMV ( $p=0,412$ ).

## **2.6. Causas de morte**

Entre os 68 doentes efectivamente transplantados, 30 faleceram (44,1%), 16 homens e 14 mulheres. Dos 30 doentes falecidos no momento da realização deste estudo, 16 faleceram em sequência de complicações infecciosas, 6 por evento cardiovascular (1 deles por síndrome de reperfusão), 4 por falência do enxerto, 2 devido a evento cerebrovascular (um por hemorragia cerebral e outro por edema cerebral progressivo) e 2 por outras causas isoladas (carcinoma do cólon metastizado e ainda um caso de falência multiorgânica por Síndrome de Evans secundário a HAI).

No primeiro mês pós-transplante registou-se uma taxa de mortalidade de 19,4%, verificando-se nesse intervalo temporal 43,3% da totalidade das mortes. Nesse mês, verificaram-se as 5 mortes associadas a eventos cardiovasculares, as 2 mortes associadas a eventos cerebrovasculares e a morte associada a complicação da doença auto-imune de base. As mortes por complicações infecciosas ocorreram em 5 casos (16,6%), sendo o maior

número de mortes por essa causa verificado após o 1º mês. Entre o primeiro e o sexto mês, registou-se uma taxa de mortalidade de 10,4%.

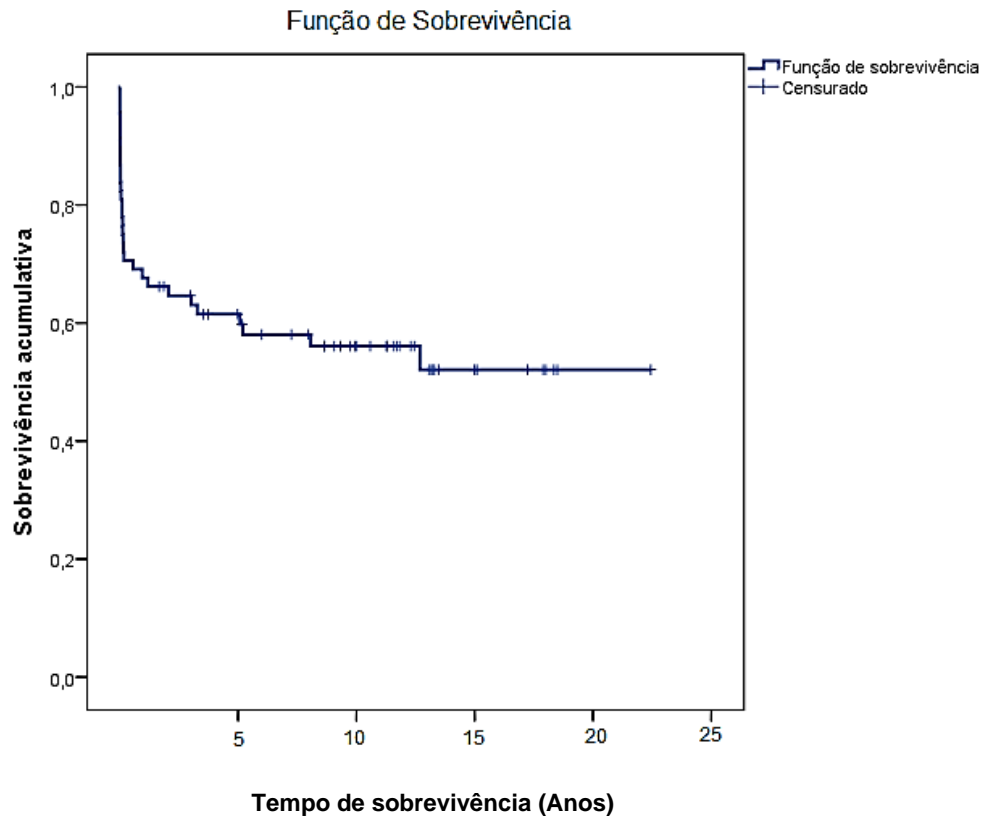
### **2.7. Qualidade de vida**

Em 12 dos 39 doentes ainda em seguimento no ano de 2014 foram encontrados registos de sintomas de ansiedade e/ou depressão (30,8%). Apenas 2 casos foram descritos como tendo complicações neurológicas: 1 caso de hemiparesia flácida que acabou por reverter após alguns meses de tratamento em fisioterapia, sendo actualmente independente nas actividades diárias, e 1 caso de tetraparésia com disfagia completa em que o doente acabou por falecer por pneumonias de aspiração de repetição. Dois doentes com desenvolvimento de amaurose bilateral acabaram também por falecer nos primeiros 6 meses pós-transplante. Não há registo de complicações neurológicas major a longo prazo em nenhum.

### **2.8. Sobrevida**

A mediana do tempo de seguimento de todos os doentes foi de 62,1 meses (0-269) A mediana do tempo de seguimento dos doentes vivos foi de 135,4 meses (20-269) e do tempo de seguimento dos que faleceram foi de 1,3 meses (0-152).

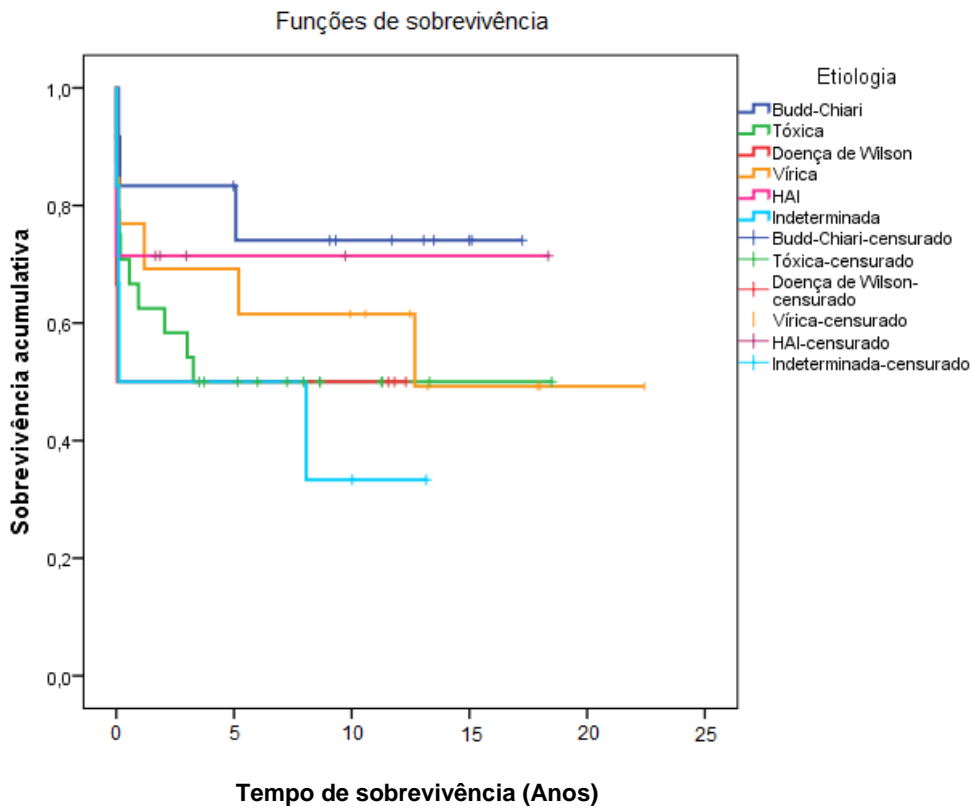
Através da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier concluiu-se que a taxa de sobrevida a 1 mês, 1 ano, 5 anos e 10 anos foi de 80,9%, 67,6%, 61,5% e 56,1%, respectivamente. A mediana do tempo de sobrevida de todos os transplantados foi de 62,1 meses (5 anos e 2 meses)



**Figura 4.** Sobrevida dos doentes transplantados por FHA.

Não se verifica diferença estatisticamente significativa entre a etiologia e a sobrevida ( $p=0,282$ ). As etiologias com maior sobrevivência a longo prazo após transplante foram a FHA por Síndrome de Budd-chiari e HAI, sendo que a FHA de causa indeterminada é a que apresenta pior sobrevida, como retrata a Figura 5.

Fazendo uma comparação entre as etiologias de FHA mais frequentemente transplantadas (medicamentosa, vírica, S. Budd-chiari e HAI) e as menos frequentemente transplantadas (Paracetamol e *Amanita phalloides*), verifica-se que o segundo grupo se associa a pior sobrevivência ( $p=0,049$ ), com HR de 0,367. Avaliando estes dois sub-grupos pelo teste de log-rank, verifica-se que a sobrevida estimada das etiologias mais frequentes é de 171,8 meses e das menos frequentes é de 46,3 meses.



**Figura 5.** Sobrevida das diferentes etiologias de FHA, após transplante

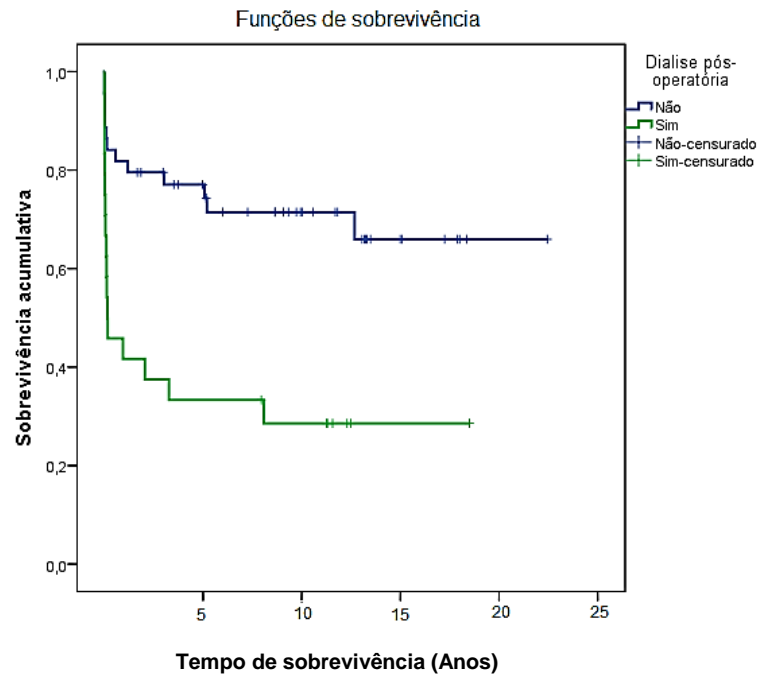
### 2.9. Preditores da sobrevida a longo prazo

Com base na análise univariada que se encontra representada na Tabela 2, 5 factores mostraram-se estatisticamente significativos como influenciadores da sobrevivência a longo prazo: etiologias menos comumente transplantadas, valores de GGT pré-transplante, necessidade de diálise pós-transplante e valores de BT na primeira semana após transplante. Na análise multivariada, apenas os valores de GGT pré-transplante se mantiveram significativos ( $p=0,020$ ), mostrando-se como o preditor mais significativo de sobrevivência – Tabela 3.

Dos doentes submetidos a diálise, 70,8% faleceram. A hemodiálise pós-operatório associa-se a pior sobrevida ( $p=0,001$ ), sendo que a probabilidade de o doente que faz diálise falecer é 3,5 vezes superior relativamente aos restantes ( $HR=3,504$ ). Pelo teste de log-rank



verifica-se que a sobrevida estimada nos que receberam diálise é de 71,6 meses e dos que não tiveram suporte dialítico após transplante é de 190,9 meses.



**Figura 6.** Sobrevida dos doentes transplantados sem necessidade (linha azul) e com necessidade (linha verde) de hemodiálise pós-operatória.

Ao tentar-se estabelecer um valor de *cut-off* que relacionasse essas variáveis quantitativas a pior prognóstico, verificou-se que idade superior a 50 anos, valores de GGT pré-transplante superiores a 192 U/L e valores de BT pós-transplante superiores a 16,85 são os valores que se associam a maior risco de falecer (maior valor de HR) – Tabela 3. Doentes com idade superior a 50 anos apresentaram pior sobrevivência ( $p=0,030$ ), apresentando 5 vezes maior risco de morte comparativamente àqueles com idade inferior a 50 anos ( $HR=5,115$ ). Pelo teste de log-rank verificou-se que a sobrevida estimada nos doentes com idade inferior ou igual a 50 anos é de 164,5 meses e nos doentes com idade superior a 50 anos é de 81,3 meses.

Relativamente aos parâmetros analíticos anteriores ao transplante, apenas se encontra relação estatisticamente significativa entre os valores de GGT pré-transplante e a sobrevida ( $p=0,024$ ), em que o aumento de apenas 1 unidade no valor de GGT, aumenta a probabilidade

de o doente falecer após transplante 1,004 vezes (HR=1,004). De realçar que para valores de GGT superiores a 192 U/L, o HR é de 3,22, ou seja, para valores superiores a 192 U/L, a probabilidade de falecer após transplante é cerca de 3,2 vezes superior. Os valores de factor V mostram uma tendência para se associarem a pior sobrevida, contudo não é estatisticamente significativa (p=0,077). O INR não mostra ter impacto na sobrevida (p=0,863).

O valor de BT é o único parâmetro analítico da primeira semana pós-transplante com influencia na sobrevida (p<0,001), com HR de 1,070. Se o seu valor for superior 16,85, o risco de falecer é cerca de 2,8 vezes superior comparativamente aos que apresentam valores inferiores (p=0,018; HR 2,695).

Nas situações em que se verificou incompatibilidade ABO, o tempo de sobrevida médio estimado foi de 99,7 meses, não se verificando relação estatisticamente significativa entre o transplante de um órgão com incompatibilidade ABO e a sobrevida (p=0,227).

A sobrevida ao 1º mês após retransplante foi de 82,4% e ao 1º ano foi de 70,6%, ligeiramente superior aos não submetidos a retransplante. A partir daí há uma queda na sobrevida nessa sub-população de doentes (45,8% aos 5 anos), mas não se verificando uma diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida dos doentes submetidos a retransplante e os restantes (p=0,425).

Não se verifica associação entre a disfunção primária pobre do enxerto e a sobrevida (p=0,331).

## **2.10. Último contacto médico**

Entre os 38 indivíduos vivos, no último contacto médico, foi possível registar que: 10 apresentavam TGP elevada (>45 U/L); 12 TGO elevada (>35 U/L); 16 GGT elevada (>55 U/L); 10 FA elevada (>120 U/L); 8 BT elevada, sendo que os restantes apresentavam valores normais (0,3-1,2 mg/dL). De realçar que a mediana destes parâmetros inerentes ao mais recente contacto médico se encontra dentro de valores normais, excepto a mediana de GGT

que foi de 59 U/L. Ainda de referir que 32 apresentavam valores de protrombina normais (70-120%), 5 apresentavam valores inferiores ao normal e 1 valores superiores ao normal.

Relativamente à terapêutica imunossupressora, os doentes encontravam-se medicados com: 31 com Micofenolato de Mofetil, 26 com Tacrolimus, 12 com Prednisolona, 7 com Ciclosporina, 2 com Sirolimus. Encontram-se sob monoterapia 8 doentes e 30 sob terapia combinada.

São mencionados 3 doentes como tendo má adesão terapêutica, todos com FHA vírica, interrompendo a terapêutica imunossupressora por longos períodos.

Dois doentes desenvolveram tumores durante o follow-up: 1 homem desenvolveu linfoma 11 anos após transplante e uma mulher desenvolveu adenocarcinoma do recto 12 anos após transplante.

## DISCUSSÃO

Muitas variáveis associadas a scores prognósticos influenciam a evolução dos doentes com FHA candidatos a transplante hepático de emergência, sendo os critérios mais utilizados os do “King’s College” e os de “Clichy-Villejuif”. Contudo, continua a ser essencial dissecar os factores potencialmente influenciadores da sobrevida nestes doentes peculiares. Num estudo de 2012 baseado no *European Liver Transplant Registry* (ELTR) verificou-se que os casos de morte e de perda de enxerto estavam independentemente associados a: doentes do género masculino, receptores com idade superior a 50 anos, dadores com idade superior a 60 anos, incompatibilidade ABO entre dador e receptor e reduzido tamanho do enxerto. A sobrevida após transplante tem aumentado apesar do aumento da idade tanto dos doentes com FHA e como dos dadores.<sup>11</sup>

Segundo o “European Liver Transplant Registry” (ELTR), A FHA engloba 7% das doenças primárias do fígado com indicação para transplante hepático na Europa, sobrepondo-se aos 7,9% de casos de FHA adultos transplantados na nossa instituição. Curiosamente, o primeiro transplante hepático realizado nos HUC foi realizado a uma doente com FHA por VHB, que ainda se encontra viva 22 anos depois. A raridade, gravidade e heterogeneidade<sup>3</sup> da FHA estão bem patentes nos resultados obtidos no nosso estudo.

Aproximadamente 45% a 50% dos doentes com FHA são submetidos a transplante, sendo mais comumente aplicado na FHA não induzida por paracetamol, visto que parecem existir algumas dúvidas acerca do benefício do transplante nestes doentes.<sup>12,13,14</sup> O menor número de transplantes na FHA por paracetamol deve-se à reduzida especificidade da selecção, à elevada mortalidade na lista de espera, à baixa taxa de sobrevida pós-transplante e ao aumento da sobrevida dos casos sem transplante.<sup>14</sup> Dos 68 doentes transplantados hepáticos nos HUC, a etiologia de FHA mais prevalente foi a tóxica (35,3%), seguida da vírica (19,1%), Síndrome de Budd-chiari (17,6%), HAI (10,3%) e Doença de Wilson (8,8%). Estas etiologias associam-

se comumente a pior sobrevida sem transplante.<sup>4,8</sup> Entre as causas tóxicas, 7 associam-se a tuberculostáticos, 2 a paracetamol e 5 a ingestão de cogumelos (*Amanita phalloides*).

Na série apresentada, verifica-se um predomínio de recurso a transplante por FHA em mulheres (58%) e a realização de transplante por esta doença em pessoas relativamente jovens (mediana de 36 anos), como é característico.<sup>15-18</sup>

Verificámos que a sobrevida global a 1 ano, a 5 anos e a 10 anos foi de 67,6%, 61,5%, 56,1% respectivamente, sobrepondo-se às taxas de sobrevida média na Europa de 71% ao 1 ano e de 65% aos 5 anos e de 60% aos 10 anos, segundo dados mais recentes do ELTR.<sup>19</sup> Realça-se que a queda mais acentuada da curva de sobrevida se verifica no período peri-operatório, apresentando um declínio menos acentuado a partir do primeiro ano. Os resultados são inferiores aos verificados no transplante electivo, apesar de serem doentes tipicamente jovens e previamente saudáveis.<sup>9,20,21</sup> Esse facto é justificado pelo carácter emergente da cirurgia, pelo edema cerebral que é uma característica cardinal da FHA e a necessidade de suporte de vida intensivo nestes doentes.<sup>6,13,20</sup>

Da análise univariada, são evidentes 5 factores que influenciam negativamente a sobrevivência: doentes com idade superior a 50 anos, etiologias transplantadas menos frequentemente, valor elevado de GGT pré-transplante superior a 192 U/L, necessidade de hemodiálise no pós-operatório imediato e valor de BT superior a 16,85 na primeira semana pós-transplante. Da análise multivariada é evidente que 3 factores se mostram maiores influenciadores da sobrevida: Idade superior a 50 anos, diálise pós-operatória e GGT pré-transplante superior a 192 U/L. Doentes com idade superior a 50 anos têm um risco de falecer 5 vezes superior aos doentes transplantados com idade inferior. O mesmo se verifica nos doentes que necessitam de suporte dialítico pós-transplante. Doentes com valores de GGT superiores a 192 U/L apresentam um risco de falecer quase 7 vezes superior aos indivíduos com valores de GGT pré-transplante inferiores.

Avaliando o conjunto das etiologias, não é evidente a existência de relação com a sobrevida. Contudo, com a divisão das etiologias em grupos distintos quanto à sua frequência relativamente ao recurso a transplante, verificou-se que o grupo de etiologias menos comumente transplantadas (Paracetamol e *Amanita phalloides*) tem pior prognóstico. Este facto pode ser percebido facilmente, visto que estes doentes quando têm indicação para transplante já se encontram com grande deterioração sistémica devido ao efeito tóxico das substâncias envolvidas. Apesar de ser conhecida a relação desfavorável entre transplante hepático por paracetamol e sobrevida noutros estudos,<sup>13,14</sup> nesta série é difícil fazer essa interpretação de modo seguro devido à reduzida amostra. A curva de sobrevivência de FHA por *Amanita phalloides* representa o baixo sucesso do transplante nestes doentes, sendo que dos 5 transplantados, apenas 1 se encontra vivo actualmente. A curva de sobrevivência da FHA vírica tem uma representação por escalões, com quedas súbitas, provavelmente associadas ao facto de 3 desses doentes apresentarem má *compliance* terapêutica, com antecedentes de toxicodependência o que se associa a re-activação da infecção no fígado transplantado, à aquisição de infecção por VHC e à deterioração progressiva do enxerto com perda de indicação para retransplante.

A lesão renal aguda ocorre frequentemente na FHA, podendo ser consequência de alterações na circulação sistémica ou da lesão directa por fármacos ou tóxicos.<sup>22</sup> Apesar de Douthitt ter reportado boas taxas de sobrevivência em pacientes que foram submetidos a suporte renal após transplante hepático<sup>23</sup>, noutra série<sup>18</sup> tal como nesta verificou-se uma probabilidade de falecer 3,5 vezes superior nos doentes submetidos a diálise pós-operatória, muito possivelmente devido ao estado avançado de envolvimento multiorgânico destes doentes no momento do transplante. É possível verificar ainda que há maior necessidade de diálise em doentes com determinadas etiologias, essencialmente aquelas associadas a tóxicos.

De notar que os valores analíticos associados à lesão hepática não se mostram naturalmente úteis na predição prognóstica nesta patologia, em que o curso da doença é curto

e onde a encefalopatia e a falência multiorgânica ditam a evolução clínica do doente.<sup>24</sup> Curiosamente, os parâmetros analíticos pré-transplante não se mostram influenciadores da sobrevida, à excepção os valores de GGT. Tem sido cada vez mais estudada a relação da GGT com a resposta inflamatória e com o stress oxidativo. Valores mais elevados estão mesmo associados a factores de risco cardio-vasculares, correlacionando-se também com áreas mais extensas de isquémia cerebral.<sup>25</sup>

O valor de INR não se mostrou influenciador da sobrevida, contrariamente ao verificado noutra estudo com amostra maior.<sup>17</sup> A reduzida amostra e a dificuldade de avaliação de parâmetros pré-transplante, dificultou esta avaliação.

Por vezes, devido ao carácter urgente do transplante, renuncia-se da qualidade do enxerto para evitar a mortalidade na lista de espera, utilizando-se o primeiro órgão disponível. Contudo, isso tem-se associado a taxas elevadas de função primária pobre do enxerto elevadas<sup>17,18</sup>, como também se verifica no nosso estudo: dos 30,4% em que houve registo de função pobre do enxerto na primeira semana pós-operatória, 14,9% foram retransplantados num intervalo médio de 23 dias, motivo provável pelo qual essa condição não se mostra relevante no prognóstico desses doentes. A utilização de enxertos com incompatibilidade ABO tem sido associado a pior sobrevida do doente e do enxerto e a mais complicações em alguns estudos.<sup>26,27,28</sup> Em oposição, na nossa série assim como noutra estudo recente<sup>16</sup>, não se verificou associação entre incompatibilidade ABO e pior sobrevida do doente. Também não se verificou associação significativa com o desenvolvimento de complicações vasculares ou biliares. Contudo, é de notar a existência relação significativa entre incompatibilidade ABO e necessidade de retransplante. Isto alerta-nos para a associação com uma menor sobrevida do enxerto<sup>16,27</sup> e para o facto de que havendo recurso a segundo transplante, desta vez podendo haver maior exigência na utilização de enxerto compatível, a avaliação da sobrevida e das complicações nestes doentes pode não ser a mais fidedigna.

A maioria das mortes por FHA é devida a infecção durante os primeiros meses pós-operatórios, seguida dos eventos cardiovasculares.<sup>18,29</sup> Verificou-se que, apesar de as infecções dominarem as causas de morte (53,3%), no primeiro mês pós-operatório, a mortalidade associada a infecções foi ligeiramente inferior à mortalidade associada a eventos cardio-vasculares e cerebro-vasculares (16,6% *versus* 23,3%). Foi no primeiro mês pós-operatório que se verificou a maior taxa de mortalidade, onde ocorreram 43,3% da totalidade das mortes.

A maioria dos doentes apresentou parâmetros analíticos normais ou quase normais no último contacto médico. Apesar da agressividade da doença, a maioria recupera com função hepática normal ao longo do seguimento.<sup>15</sup>

Muitos doentes no curso pós-transplante, permanecem com vários graus de sequelas neurológicas toda a vida.<sup>30,31</sup> Contudo, na nossa população de doentes não é evidente nenhuma sequela neurológica a longo prazo. A FHA associa-se também a níveis elevados de depressão, ansiedade e stress pós-traumático após transplante hepático, comparativamente às situações em que se realiza transplante electivo.<sup>32</sup> Dos doentes que mantêm seguimento em consulta, verificou-se que 30,8% apresentam queixas de ansiedade e/ou depressão, compreendido pelo facto de se tratar de uma patologia ameaçadora da vida, de início repentino, em doentes previamente saudáveis.

Este estudo apresentou várias **limitações**. Trata-se de um estudo retrospectivo com uma amostra limitada. A ausência de homogeneidade nos registos clínicos manuscritos dificultou o acesso a informações clínicas e analíticas relevantes. Foi ainda muito difícil ter acesso a informações clínicas e laboratoriais no momento da admissão, que teriam permitido fazer uma melhor caracterização da nossa amostra. A inexistência de uma base de dados única e informatizada dificulta o tratamento de dados e o domínio dos resultados apresentados.



## CONCLUSÃO

O presente estudo é o culminar de 22 anos de experiência de transplante hepático por FHA. Apesar da gravidade desta patologia, a sobrevida a 1 ano é de 67,6% e a 5 anos é de cerca de 62%, tendo aumentado ao longo das últimas décadas. Infecções e eventos cardiovasculares peri-transplante são as principais causas de morte. Constatou-se que três factores têm uma maior influência na sobrevida: idade superior a 50 anos, valores de GGT pré-transplante superiores a 192 U/L e necessidade de diálise pós-transplante imediato. Apesar do crítico cenário pré-transplante, a evolução clínica destes doentes é, em geral, favorável.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Sr. Professor Luís Tomé pela forma como orientou o meu trabalho, pelas suas recomendações e pela cordialidade com que sempre me recebeu. Realço o agradecimento sincero à liberdade de actuação que me permitiu e ao estímulo crítico que fomentou.

À Dra. Suzana Calretas agradeço o apoio e o incentivo, lembrando-me nos momentos menos fáceis que os resultados surgem sempre associados à devida dedicação e empenho.

Por me ter desmistificado o significado de trabalho de investigação e pela disponibilidade incansável, deixo também o meu agradecimento sincero à Dra. Sara Sintra.

Agradeço à Dra. Margarida Marques do Laboratório de Bioestatística e Informática Médica da FMUC toda a simpatia, paciência e dedicação ao trabalho realizado.

Por fim, um agradecimento especial à Sra. Marisa do secretariado da consulta de transplantação hepática.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- <sup>1</sup> Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single center experience of 3300 patients. *J Hepatol.* 2013;59(1):74-80.
- <sup>2</sup> Lee WM. Recent Developments in Acute Liver Failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):3-16.
- <sup>3</sup> Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369:2525-34.
- <sup>4</sup> O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342:252-253.
- <sup>5</sup> Shi XJ, Xu HB, Ji WB, Liang YR, Duan WD, He L, et al. Efficacy of liver transplantation for acute hepatic failure: a single center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10:369-373.
- <sup>6</sup> O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989 Aug; 97:439-445.
- <sup>7</sup> Lee WM. Acute Liver Failure. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 2012; 33:36-45.
- <sup>8</sup> Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, Wigmore SJ, Garden OJ, et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl* 2009;15:600-9.
- <sup>9</sup> Lee WM, Squires RH Jr, Neyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology.* 2008 Apr;47:1401-1415.
- 10 Uemira T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna G, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver transplantation* 2007; 13:227-233.
- <sup>11</sup> Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57:288-296.

- <sup>12</sup> O'Grady JG. Acute liver failure. In: O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. St Louis, MO: Mosby; 2000:30.1-20.
- <sup>13</sup> Ostapowicz G, Fontana RJ, ShiØdt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-954.
- <sup>14</sup> O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol*. 2014;60:663-670.
- <sup>15</sup> Fontana RJ, Ellerbe C, Durkalski VE, Rangnekar A, Reddy RK, Stravitz T, et al. Two-year outcomes in initial survivors with acute liver failure: results from a prospective, multicenter study. *Liver Int*. 2014 Jul 12.
- <sup>16</sup> Chan G, Taqui A, Marotta P, Levstik M, McAlister V, Wall W, et al. Long-term outcomes of emergency liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl*. 2009;15:1696-702.
- <sup>17</sup> Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg* 2003;237:666-675
- <sup>18</sup> Hoyer DP, Munteanu M, Canbay A, Hartmann M, Gallinat A, Paul A. Liver transplantation for acute liver failure: are there thresholds not to be crossed? *Transplan Int*. 2014 Jun;27(6):625-33.
- <sup>19</sup> European Liver Transplant Registry - ELTR [homepage na internet], consultado em 2015 Janeiro 10. Disponível em: <http://www.eltr.org/>.
- <sup>20</sup> Sintra SM, Tomé L, Cipriano MA, Bento C, Furtado E. Long-term outcome of the firts 150 liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2013 Apr;45(3):1119-21.
- <sup>21</sup> Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):306-13.
- <sup>22</sup> Whitehouse T, Wendon J. Acute Liver Failure. *Best practice and research clinical gastroenterology*. 2013; 27:757-769.

- <sup>23</sup> Douthitt L, Bezinover D, Uemura T, Kadry Z, Shah RA, Ghahramani N, et al. Perioperative use of continuous renal replacement therapy for orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2012 Jun; 44(5):1314-1317.
- <sup>24</sup> Blei AT. Selection for acute liver failure: have we got it right? *Liver transplantation* 2005: S30-S34.
- <sup>25</sup> Gurbuzer N., Gozke E, Basturk ZA. Gamma-glutamyl transferase levels in patients with acute ischemic stroke. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. Volume 2014, article ID 170626.
- <sup>26</sup> Ferro JM, Oliveira S. Neurologic Manifestations of gastrointestinal and liver diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Oct;14(10):487.
- <sup>27</sup> BjØro K, Ericzon BG, Kirkegaard P, Höckerstedt K, Söderhahl G, Olausson M, et al. Highly urgent liver transplantation: possible impact of donor-recipient ABO matching on the outcome after transplantation. *Transplantation* 2003;75:347-353.
- <sup>28</sup> Yagci G, Cetiner S, Yigitler C, Sonmez A, Mas MR, Cosar A, et al. Successful ABO-incompatible liver transplantation with pre- and postoperative plamapheresis, triple immunosuppression and splenectomy of fulminant hepatic failure. *Exp Clin Transplant* 2005;3:390-393.
- <sup>29</sup> Shouval DS, Mor E, Avitzur Y, Shamir R, Bar-Nathan, Steinberf R, et al. Living-related donor liver transplantation for children with fulminant hepatic failure in Israel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48:451-455.
- <sup>30</sup> Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, Auzinger G, Rela M, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol*. 2013;59(1):74-80.
- <sup>31</sup> Jackson EW, Zacks S, Zinn S, et al. Delayed neuropsychological dysfunction after liver transplantation for acute liver failure: a matched case-controlled study. *Liver Transpl* 2002;10:932-936.
- <sup>32</sup> Guimaro MS, Lacerda SS, Aguilar MR, et al. Post-traumatic stress disorders, mood disorders, and quality of life in transplant recipients with acute liver failure. *Transplant Proc* 2011;43:187-188.

**TABELAS**

**TABELA 1. Características da evolução pós-transplante**

<b>Variáveis</b>	<b>Total, n (%)</b>
Doentes transplantados	69
Complicações vasculares	19 (28,4%)
Trombose artéria hepática	5 (7,5%)
Estenose artéria hepática	2 (3%)
Estenose veia Porta	3 (4,5%)
Trombose veia Porta	4 (6%)
Estenose veia cava inferior	5 (7,5%)
Trombose supra-hepáticas	2 (3%)
Complicações biliares	18 (26,9%)
Estenose	14 (26,9%)
Fuga	6 (9%)
Complicações infecciosas	45 (67,2%)
Trato Respiratório	28 (41,8%)
Trato Urinário	13 (19,4%)
Peritonite	8 (26,9%)
Vias biliares	6 (8,9%)
Infecções fúngicas	14 (20,6%)
<i>Candida Albicans</i>	10 (14,9%)
Aspergilose Pulmonar	3 (4,5%)
Rejeição	32 (47,8%)
Rejeição celular aguda	30 (44,8%)
Rejeição celular crónica	7 (10,1%)
Rejeição humoral aguda	1 (1,5%)
Retransplante	17 (25%)
Mortalidade peri-operatória (1º mês)	13 (19,4%)
Evento cardiovascular	5 (7,6%)
Infecção	5 (7,6%)
Evento cerebrovascular	2 (2,9%)
Complicação de doença AI	1 (1,5%)

**TABELA 2. Análise Univariada: impacto na sobrevida**

Variáveis	Valor p	HR
Idade	0,053	1,028
Etiologia	0,282	
Menos frequentes	<b>0,049</b>	0,367
Pré-transplante		
TGP	0,35	
TGO	0,417	
FA	0,357	
BT	0,16	
GGT	<b>0,049</b>	1,004
Factor V	0,077	
Factor VII	0,282	
Tempo protrombina	0,747	
Protrombinémia	0,269	
INR	0,863	
Pós-transplante		
TGP	0,420	
TGO	0,553	
BT	<b>&lt;0,001</b>	1,07
GGT	0,270	
Diálise	<b>0,001</b>	3,504
Incompatibilidade ABO	0,227	
Tempo de isquémia fria	0,259	
Retransplante	0,425	
Função primária pobre enxerto	0,331	
Complicações biliares	0,227	
Complicações vasculares	0,908	
Estenose artéria hepática	0,078	
Trombose Artéria Hepática	0,132	
Trombose veia Porta	0,335	
Complicações infecciosas	0,946	
Fúngicas	0,189	

**TABELA 3. Análise Multivariada**

Variáveis	Valor p	HR
Etiologias menos frequentes	0,299	3,255
Diálise pós-operatória	0,094	4,146
GGT pré-transplante	<b>0,020</b>	<b>1,008</b>
BT pós-transplante	0,128	1,092

**TABELA 4. Cut-offs das variáveis quantitativas com influência na sobrevivência (Análise Univariada)**

Variáveis	Curva ROC			Distribuição por Decis		
	Cut-off	Valor p	HR	Cut-off	Valor p	HR
Idade (anos)	≥ 47	0,022	2,39	> 36	0,036	2,101
				> 50	0,022	2,59
GGT pré-transplante (U/L)	-----	-----	-----	≥ 192	0,037	3,22
BT pós-transplante (mg/dL)	≥ 16,85	0,018	2,75	≥ 17,42	0,032	2,507

**TABELA 5. Análise Multivariada com cut-offs**

Variáveis	Valor p	HR
Idade ≥ 50 anos	<b>0,030</b>	<b>5,115</b>
Etiologias menos frequentes	0,404	2,305
Diálise pós-operatória	<b>0,047</b>	<b>5,853</b>
GGT pré-transplante ≥ 192 U/L	<b>0,039</b>	<b>6,771</b>
BT pós-transplante ≥ 16,85	0,179	2,413