

FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO: UM ESTUDO TRANSVERSAL

FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEATH OF PATIENTS SUBMITTED TO HEPATIC TRANSPLANTATION: A CROSS- SECTIONAL STUDY

FACTORES ASOCIADOS A LA MUERTE DE PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: UN ESTUDIO TRANSVERSAL

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar os fatores associados ao óbito de pacientes submetidos a transplante hepático em hospital de referência do Recife. Pautada na análise de prontuários de pacientes que realizaram transplante hepático entre os anos de 2014 e 2020, a pesquisa considerou variáveis biológicas, sociodemográficas, comportamentais, clínicas, do transplante e do óbito. Para inclusão na amostra, foram considerados indivíduos >18 anos que tenham ido a óbito após o procedimento. Foram excluídos pacientes que faleceram no intraoperatório ou por causas externas, como acidentes, agravos e doenças não relacionadas ao transplante. Após a análise dos 97 prontuários, observou-se que o choque séptico correspondeu à principal causa de óbito pós-transplante hepático (30,9% dos casos). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (63,3%), tendo sido a idade média de 52,2 anos. Hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais observada (47,6%). Dentre os pacientes com escore CHILD, o escore CHILD B esteve presente em 48,57% da amostra. A indicação mais comum para o transplante foi cirrose alcoólica (44,4%). Conclui-se que, dentre os fatores associados ao óbito, a idade avançada, o etilismo, o tabagismo, a presença de comorbidades e um tempo de isquemia fria e quente prolongados podem ser considerados preditores de pior prognóstico.

Descritores: Transplante de fígado; causas de morte; fatores de risco.

ABSTRACT

The objective of this study is to evaluate the factors associated with the death of patients that underwent liver transplantation at a referral hospital in Recife. The research was based on the analysis of medical records of patients who have been transplanted between 2014 and 2020. For the inclusion in the sample, it was considered individuals >18 years who died after the procedure. Patients who died intraoperatively or from external causes, such as accidents, injuries, and diseases unrelated to the transplant, were excluded. After analyzing the 97 medical records, it was observed that septic shock was the main cause of death after liver transplantation (30.9% of cases). Most patients were male (63.3%), with a mean age of 52.2 years. Systemic arterial hypertension was the most observed comorbidity (47.6%). Among the patients with a CHILD score, the CHILD B score was present in 48.57% of the sample. The most common cause for transplantation was

alcoholic cirrhosis (44.4%). It is concluded that, among the factors associated with death, advanced age, alcohol consumption, smoking, the presence of comorbidities and prolonged cold and warm ischemia can be considered predictors of a worse prognosis.

Keywords: Liver transplantation; cause of death; risk factors.

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los factores asociados a la muerte de pacientes sometidos a trasplante hepático en un hospital de referencia de Recife. Con base en el análisis de las historias clínicas de pacientes que se sometieron a trasplante hepático entre 2014 y 2020, la investigación consideró variables biológicas, sociodemográficas, conductuales, clínicas, trasplante y muerte. Para la inclusión en la muestra se consideraron personas mayores de 18 años que fallecieron después del procedimiento. Se excluyeron los pacientes que fallecieron intraoperatoriamente o por causas externas, como accidentes, lesiones y enfermedades ajenas al trasplante. Luego de analizar las 97 historias clínicas, se observó que el shock séptico fue la principal causa de muerte tras el trasplante hepático (30,9% de los casos). La mayoría de los pacientes eran varones (63,3%), con una edad media de 52,2 años. La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más observada (47,6%). Entre los pacientes con puntaje CHILD, el puntaje CHILD B estuvo presente en el 48,57% de la muestra. La indicación más frecuente de trasplante fue la cirrosis alcohólica (44,4%). Se concluye que, entre los factores asociados a la muerte, la edad avanzada, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la presencia de comorbilidades y la isquemia fría y caliente prolongada pueden considerarse predictores de peor pronóstico.

Palabras llave: Trasplante hepático; causas de muerte; factores de riesgo

INTRODUÇÃO

As hepatopatias crônicas, condições caracterizadas pela presença de fibrose hepática difusa, ocorrem devido à exposição continuada do fígado a agentes agressores, como é o caso dos vírus das hepatites e do álcool¹. Anualmente, são responsáveis por cerca de dois milhões de óbitos em todo o mundo, sendo a cirrose, o carcinoma hepatocelular e a hepatite C as três condições que mais concentram os índices de mortalidade².

Em continentes como a África e a Ásia, por exemplo, as doenças hepáticas correspondem à terceira principal causa de morte, assumindo, assim, caráter emergencial e alarmante para a saúde pública a nível global³. No Brasil, por sua vez, foram 28.337 os óbitos documentados que apresentavam associação às hepatopatias crônicas no ano de 2015, tendo sido o consumo exacerbado de álcool o principal fator de risco identificado. De 1990 a 2015, observou-se um crescimento de 75% em números absolutos no que se refere à mortalidade por estas condições em conjuntura nacional⁴.

Nesse contexto, com o propósito de aumentar a sobrevida de pacientes com hepatopatias crônicas e de se evitar desfechos indesejáveis, a exemplo da própria mortalidade, o transplante hepático (TH) se tornou uma das mais importantes e efetivas estratégias terapêuticas em termos de qualidade de vida e de custo-efetividade. Isso ocorre por meio da introdução de novos agentes imunossupressores (medicamentos que, ao atuarem no sistema imune, evitam a rejeição do órgão transplantado) e dos avanços nas técnicas cirúrgicas, aspectos esses que contribuem para o constante aperfeiçoamento do procedimento⁵.

A primeira tentativa de TH em humanos ocorreu em Denver, nos Estados Unidos da América (EUA), no ano de 1963. Thomas Starzl, atualmente considerado o “pai dos transplantes” pela comunidade médica, performou o procedimento em uma criança de três anos de idade, que foi a óbito ainda no intraoperatório devido a um quadro hemorrágico incontrolável⁶. Anos depois, em 1968, Sir Roy Calne, cirurgião britânico formado pela Universidade de Cambridge, protagonizou o primeiro TH humano bem-sucedido⁵. O paciente desenvolveu uma rejeição leve, que foi posteriormente controlada com aumento da dose de imunossupressores, permitindo o retorno às atividades diárias seis semanas após a operação⁷. Anos depois, em 1987, o Ministério da Saúde dos Estados Unidos convocou especialistas de diversas áreas e promoveu uma reunião em Washington, a fim de definir diretrizes a respeito do transplante de fígado, uma vez que, por esta época, mais de 500 transplantes já teriam sido realizados⁶.

No Brasil, por outro lado, o primeiro TH bem-sucedido ocorreu apenas em 1985, no Hospital das Clínicas, em São Paulo. Embora a evolução inicial tenha se mostrado satisfatória, a doença original recidivou, provocando a morte da paciente treze meses após a cirurgia. A partir do episódio, outros grupos passaram a se interessar pelo procedimento, que se disseminou por todo o território nacional, transpondo os limites da cidade de São Paulo⁶.

Em virtude dos resultados promissores do TH e do estímulo à doação de órgãos no país feito ao longo do tempo, o Brasil atualmente ocupa a segunda posição mundial em números absolutos de transplantes de fígado realizados por ano, ficando atrás apenas dos Estados Unidos⁸. Além disso, nas últimas décadas, o Sistema Único de Saúde (SUS) se tornou o maior sistema público de transplantes do mundo, propiciando acesso universal

ao tratamento e sendo responsável por mais de 95% dos transplantes de fígado realizados no país⁹. Cabe destacar que, segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), divulgado em 2020 pela Associação Brasileira de Transplantes (ABTO), o número de transplantes hepáticos realizados entre 1997 e março de 2020 supera a marca de 27 mil¹⁰.

No estado de Pernambuco, em especial na cidade do Recife, o primeiro TH foi realizado em 1993, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), seis anos antes do marco de consolidação e retomada do programa de transplantes que hoje engloba pacientes de todos os estados do Norte e Nordeste¹¹. Atualmente, há cerca de 1.500 pacientes aguardando transplante de órgão ou tecido em Pernambuco, sendo o fígado responsável pela terceira maior fila. Dentre os centros médicos que realizam TH financiados pelo SUS, cabe citar o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Inaugurada em abril de 2008, a Unidade Geral de Transplantes do hospital estabelece a captação de órgãos, sendo responsável pela realização de aproximadamente 40 transplantes por mês, com uma significativa curva de ascensão no transplante hepático, que alcançou, no ano de 2019, o maior número de transplantes em um ano, com a realização de 53 procedimentos¹².

Diante desse cenário de progresso, é fundamental que sejam identificadas as principais complicações do pós-operatório do TH, com destaque para a disfunção primária do enxerto, para as complicações cardiovasculares e biliares e para os comprometimentos infecciosos. Sabe-se que as complicações biliares, como estenoses e fístulas, representam uma das principais causas de morbidade e falência do enxerto pós-transplante, com incidência de 10 a 30% e taxas de mortalidade que chegam a 15%. As complicações vasculares, com prevalência da trombose da artéria hepática (TAH), também são responsáveis por uma alta taxa de morbimortalidade e de grande risco de perda do enxerto¹³.

Os comprometimentos infecciosos, por sua vez, afetam 8-40% dos pacientes, com uma taxa de mortalidade de 15-36%. Tal fenômeno pode ser explicado não somente pela complexidade do procedimento cirúrgico, mas também pela gravidade do estado clínico do paciente, que tende a apresentar recuperação mais lenta. As evidências em literatura mostram que, durante o primeiro mês, há o predomínio das infecções relacionadas à assistência à saúde. Entre o segundo e o sexto mês, infecções oportunistas causadas por patógenos virais ou fúngicos são mais prevalentes. Por fim, após o sexto mês, predominam as infecções adquiridas na comunidade ou a reativação de infecções crônicas¹⁴.

Conforme o exposto, pode-se fazer uma associação entre as consequências do pós-operatório e a taxa de sobrevida com a porcentagem de pacientes que estão vivos em um determinado período após o diagnóstico ou início do tratamento. Na Europa, sabe-se que essa taxa, em adultos, um e cinco anos após o TH são de 81% e de 62% e, nos EUA, de 86,9% e de 73,4%, respectivamente. No Brasil, tem-se que a taxa de sobrevida de um adulto submetido ao procedimento é de cerca de 70,75% no primeiro ano pós-transplante, decrescendo para 64,13% em 3 anos e para 60,56% após 5 anos. Pacientes idosos (> 60 anos) e/ou pacientes submetidos à retransplante possuem taxas de sobrevida menores¹⁵. Nesse sentido, o tratamento com imunossupressores atua, por meio da diminuição da rejeição do órgão, como um fator que reduz a morbimortalidade, mas, em contrapartida, deixa o organismo mais suscetível a acometimentos infecciosos¹⁴.

Apesar do crescimento no número de transplantes e dos notáveis avanços referentes ao procedimento, ainda se percebe certa escassez na literatura quanto aos mecanismos responsáveis pelo óbito de pacientes transplantados, sobretudo em contexto local. Portanto, a fim de reverter esse cenário, o presente trabalho objetiva avaliar os fatores associados ao óbito de pacientes submetidos a TH em hospital de referência do Recife.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, quantitativo e descritivo, do tipo corte transversal. Realizado no período de agosto de 2021 a setembro de 2022, a pesquisa foi desenvolvida no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), uma entidade filantrópica que atua nas áreas de assistência médico-social, ensino, pesquisa e extensão comunitária. Em Pernambuco, é um dos centros de referência para TH.

O trabalho foi pautado na leitura e na análise de prontuários de pacientes que realizaram TH entre os anos de 2014 e 2020, considerando variáveis biológicas, sociodemográficas, comportamentais, clínicas, do transplante e do óbito. Para inclusão na amostra, foram considerados indivíduos >18 anos que tenham sido submetidos a TH no IMIP e que tenham falecido no período de 2014 a 2020. Foram excluídos pacientes que foram a óbito no intraoperatório ou por causas externas, como acidentes, agravos e doenças não relacionadas ao transplante. No total, foram encontrados 97 prontuários (amostra do estudo).

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP sob o número de parecer 5.184.526 (CAAE: 52413421.1.0000.5201), respeitando as normas estabelecidas pela Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Para a análise de consistência dos dados, foi realizada a exclusão das duplicidades e dos dados inconsistentes, além da revisão das informações. Ainda na análise, foram incluídas as variáveis: idade ao transplante, idade ao óbito, gênero, procedência do receptor, tabagismo, etilismo, escore Child-Pugh, *Model for End-stage Liver Disease* (MELD), tipo sanguíneo, comorbidades, motivo do transplante, transplante duplo, tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente, tipo de anastomose e causa da morte.

Os dados provenientes dos prontuários foram tabulados em um banco específico e analisados estatisticamente através dos Softwares *The Jamovi Project (Versão 2.2)* e *R Core Team, 2021 (versão 4.0)*. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas medidas de posição (média e mediana) e de variação (desvio-padrão, mínimo e máximo). Para as variáveis qualitativas, foram construídas tabelas de frequências, contendo frequências absolutas (contagens) e relativas (porcentagens).

RESULTADOS

No período entre 2014 e 2020, 97 pacientes submetidos a TH foram a óbito (tabela 01). A média de idade ao transplante foi de 53,8 anos. A média de idade ao óbito, por outro lado, foi de 52,2 anos, tendo como mediana 57 anos e desvio-padrão de 15,49. A maior parte da amostra dos óbitos era do sexo masculino (63,9%).

Tabela 01 – Pacientes submetidos a TH que foram a óbito: distribuição temporal.

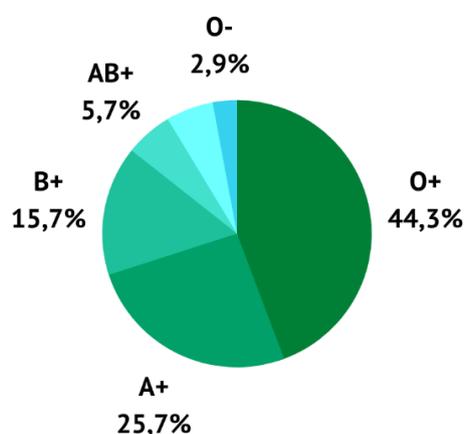
Ano de realização do TH	N	%
2014	09	9,3%
2015	21	21,6%
2016	18	18,6%
2017	06	6,2%
2018	12	12,4%
2019	14	14,4%
2020	17	17,5%
TOTAL: 97 pacientes		

Tabela 01 - N (Número da amostra) e % (Porcentagem da amostra)

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

A partir da análise dos arquivos, foram encontradas informações voltadas ao tabagismo em 50 dos 97 prontuários, e sobre etilismo em 61. Dos 50 pacientes, 20% eram tabagistas e, dos 61, 65,6% eram etilistas. Em termos de procedência, 78 prontuários disponibilizaram dados, sendo o estado mais prevalente o de Pernambuco (84,6%). Em Pernambuco, a mesorregião com o maior número de óbitos registrados foi a Região Metropolitana do Recife (RMR), com 41 pacientes (52,6%), seguida do Agreste, com 12 (15,4%), da Zona da Mata, com 07 (8,9%), e do Sertão Pernambucano, com 06 (7,7%). Ainda, houve pacientes advindos de outros estados do Nordeste, como Paraíba, com 05 (6,4%), Alagoas, com 05 (6,4%), e Ceará, com 02 (2,6%).

Informações sobre a classificação sanguínea foram disponibilizadas em 70 prontuários. Nestes, percebeu-se que o tipo sanguíneo mais prevalente foi O+ (44,3%), seguido de A+ (25,7%), B+ (15,7%), AB+ (5,7%) e A- (5,7%). Por fim, o tipo O- foi observado em apenas 02 (2,9%) pacientes (gráfico 01).

Gráfico 01 – Classificação sanguínea da amostra

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

Com relação à presença de comorbidades, houve predominância da hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida de diabetes melito (DM), obesidade e doença renal crônica (DRC) (tabela 02).

Tabela 02 – Comorbidades da amostra.

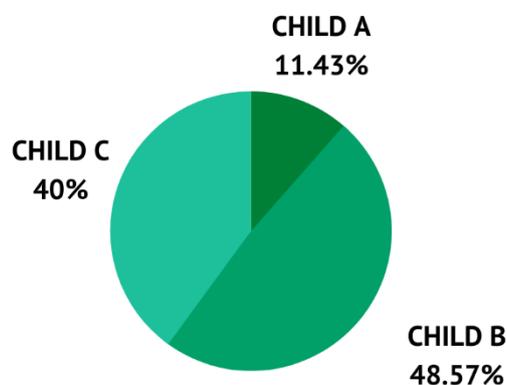
Comorbidade	N	%
HAS	30	47,6%
DM	18	28,6%
Obesidade	03	4,8%
DRC	03	4,8%
Hipotireoidismo	02	3,2%
Asma	02	3,2%
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	02	3,2%
Esquistossomose hepatoesplênica	01	1,6%
Transtorno depressivo maior	01	1,6%
Transtornos de ansiedade	01	1,6%
TOTAL: 63 pacientes		

Tabela 02 - N (Número da amostra) e % (Porcentagem da amostra)

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

Sobre o escore CHILD, 35 prontuários traziam informações relevantes. Quatro pacientes foram classificados como CHILD A (11,43%), 17 foram classificados como CHILD B (48,57%) e 14 foram classificados como CHILD C (40%) (gráfico 02). Acerca do escore MELD, encontrado em 62 prontuários, o valor médio foi de 22, com mediana de 20, desvio-padrão de 9,15 e variação de 7 a 52.

Gráfico 02 – Distribuição dos receptores pela classificação de *Child-Turcotte-Pugh*.



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

Dentre os dados relacionados ao transplante, encontramos 81 prontuários com informações sobre o motivo do transplante. Observou-se que a indicação mais comum de TH foi cirrose alcoólica, seguida de cirrose por esteatohepatite não-alcoólica (NASH). As demais causas incluíram hepatite fulminante, hepatocarcinoma, cirrose criptogênica, síndrome de Budd-Chiari, entre outras (tabela 03). Apenas 2,06% dos pacientes foram submetidos a transplante duplo (fígado e rim concomitantemente). Além disso, 04 pacientes foram submetidos a retransplante, o que corresponde a 4,12% da amostra.

Tabela 03 – Indicação do TH.

Indicação do TH	N	%
Cirrose alcoólica	36	44,4%
Cirrose por NASH	10	12,3%
Hepatite fulminante	07	8,6%
Hepatocarcinoma	07	8,6%
Cirrose criptogênica	05	6,2%
Síndrome de Budd-Chiari	04	4,9%
Colangite esclerosante primária	03	3,7%
Doença hepática crônica sec. à esquistossomose	03	3,7%
Hepatite autoimune	01	1,23%
Hiperoxalúria primária	01	1,23%
Trombose de artéria hepática	01	1,23%
Síndrome de Alegille	01	1,23%
Cirrose biliar sec. à iatrogenia	01	1,23%
Hemocromatose	01	1,23%
TOTAL: 81 pacientes		

Tabela 03 - N (Número da amostra) e % (Porcentagem da amostra)

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

No que diz respeito ao tempo de isquemia fria e quente, foi possível avaliar os dados de 47 pacientes. Dentre esses, o tempo médio de isquemia fria das peças transplantadas foi de 402 minutos, com mediana de 395 minutos e desvio-padrão de 107,05. O menor tempo de isquemia fria foi de 233 minutos e o maior de 617 minutos. Enquanto isso, o tempo de isquemia quente foi, em média, 38,3 minutos, com mediana de 37 minutos e desvio-padrão de 8,91, variando entre 23 e 70 minutos, menor e maior tempo, respectivamente. Os dados acerca da anastomose realizada durante os procedimentos foram disponibilizados em 57 prontuários. Dentre eles, temos 45 (78,9%) colédoco-colédoco, 9 (15,8%) biliodigestiva e 3 (5,3%) biliar primária.

Segundo informações disponibilizadas em 40 prontuários, foi observado que a causa da morte mais comum entre os pacientes foi choque séptico. Outras causas observadas foram o não funcionamento primário, a trombose de artéria hepática e a COVID-19 (tabela 04).

Tabela 04 – Causas do óbito.

Causa do óbito	N	%
Choque séptico	13	30,9%
Não funcionamento primário do enxerto	06	14,3%
Trombose de artéria hepática	03	7,1%
COVID-19	03	7,1%
Distúrbios metabólicos	02	4,8%
Falência múltipla de órgãos	02	4,8%
Pneumonia hospitalar	02	4,8%
Úlcera duodenal perfurada	01	2,4%
Hemorragia digestiva	01	2,4%
Recidiva de hepatocarcinoma	01	2,4%
Infecção de partes moles associação à disfunção primária de enxerto	01	2,4%
Estenose biliar	01	2,4%
Trombose de veia porta associada à disfunção primária de enxerto	01	2,4%
Peritonite encapsulante	01	2,4%
Neoplasias	01	2,4%
Distúrbios metabólicos associados à acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico	01	2,4%
TOTAL: 40 pacientes		

Tabela 04 - N (Número da amostra) e % (Porcentagem da amostra)

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

DISCUSSÃO

Segundo a ABTO, foram realizados, no Brasil, 14.076 transplantes de fígado entre os anos de 2014 e 2020, com 937 transplantados no estado de Pernambuco. Em relação à distribuição temporal, observou-se uma certa estabilidade quanto ao número de transplantes ao longo dos anos, à exceção do ano de 2020, cuja queda de 9% é atribuída às repercussões da pandemia de COVID-19¹⁰.

No âmbito epidemiológico, sabe-se que os indivíduos com óbito secundário ao TH correspondem, em sua maioria, a homens com idade entre 45-55 anos¹⁶, resultados compatíveis com os achados deste estudo. Em termos de procedência, o maior número de óbitos registrados foi na Região Metropolitana do Recife (RMR), aspecto associado, em partes, à própria localização do centro transplantador.

A partir da análise dos dados, observou-se que parte significativa dos óbitos ocorreu em 2015 (21,6%), tendo os anos de 2014 e 2017 concentrado os menores índices de mortalidade. De acordo com Edwards *et. al* (2000)¹⁷, a taxa de mortalidade está diretamente relacionada ao número de transplantes realizados: quanto maior o número de transplantes, maior a ocorrência de óbitos. No entanto, tal constatação não se aplica à realidade do serviço em questão, uma vez que, em 2015, menos transplantes foram realizados quando em comparação aos demais anos. É válido ressaltar, contudo, que os pacientes submetidos ao TH em 2015 possuíam mais comorbidades e doenças de base mais avançadas, com enfoque ao hepatocarcinoma (HCC).

Dentre as principais indicações de TH a nível nacional, destacam-se as hepatites virais, a cirrose alcoólica e o HCC¹⁶. Os achados deste estudo revelaram que a causa mais prevalente foi a cirrose alcoólica, seguida de cirrose por NASH, hepatite fulminante e HCC. Tais achados podem ser associados à alta prevalência de pacientes etilistas (65,6%) na amostra em foco. Ademais, é interessante pontuar que o baixo número de casos de hepatites virais se deve ao controle da hepatite B e à eficácia dos novos tratamentos para hepatite C disponíveis no serviço¹⁸.

A esteatohepatite não alcoólica (NASH) vem se tornando uma causa frequente de TH, sendo a terceira indicação mais prevalente nos EUA e a única causa que teve sua incidência aumentada nos últimos 10 anos. Os pacientes com NASH tendem a ser do sexo feminino, apresentar idade mais avançada e possuir mais comorbidades¹⁹, aspectos semelhantes aos achados desta pesquisa, uma vez que se percebeu uma incidência elevada de HAS e de DM nestes pacientes. Entretanto, em nossa amostra, a prevalência entre os sexos foi semelhante, não havendo grandes discrepâncias entre homens e mulheres.

Apesar de a sobrevida ser semelhante ao TH por outras causas, os indivíduos portadores de NASH têm maior risco de eventos cardiovasculares, a exemplo de doença arterial coronariana, tanto antes quanto após o transplante²⁰. Esse dado se relaciona ao fato de que pacientes transplantados se encontram sob alto risco metabólico, haja vista fatores como a diabetes pré-transplante, o sedentarismo, o uso de imunossupressores e a inflamação intrínseca ao próprio procedimento¹⁹.

Quanto ao HCC, os resultados encontrados denotaram uma associação considerável às hepatites virais, à cirrose alcoólica, à cirrose criptogênica e à esquistossomose hepatoesplênica (EHE). Por meio da avaliação dos pacientes que foram a óbito, identificou-se a recorrência de HCC em 15 a 20% dos transplantados. Nesse sentido, sabe-se que o atraso no estadiamento do tumor, a invasão vascular, a elevação da alfa-fetoproteína, a obesidade e a etiologia viral são, conforme a literatura, importantes fatores de risco para a recidiva neoplásica²¹. Ademais, pacientes com NASH associada ao HCC têm maior probabilidade de recorrência²². Os achados deste estudo demonstraram que 2,4% dos óbitos tinham associação à recidiva do HCC, valor inferior à média mundial. Essa menor incidência pode ser explicada pela maior vigilância no pós-transplante desses pacientes e pelo maior acesso a métodos diagnósticos de imagem, os quais se encontram amplamente disponíveis no hospital.

Devido às novas tecnologias medicamentosas, ao refinamento da técnica cirúrgica e à otimização dos cuidados pós-operatórios, tem-se que o TH não apenas consiste em um tratamento curativo eficaz no que diz respeito a hepatopatias crônicas, como também apresenta resultados satisfatórios em parte significativa dos casos⁵. Apesar disso, não é um procedimento isento de complicações: de acordo com a literatura, não é incomum que os pacientes evoluam com disfunção primária de enxerto, trombose de artéria hepática, recidivas neoplásicas e quadros infecciosos.

Das complicações supracitadas, o não funcionamento primário do enxerto merece destaque por corresponder à principal causa de óbito pós-TH em território nacional²³. Nesse contexto, é importante pontuar, ainda, a relação da disfunção do enxerto com o retransplante, visto que 4,12% dos pacientes que foram a óbito tinham sido submetidos a esse procedimento. De maneira contrária à casuística nacional, o choque séptico foi, em nossa pesquisa, o principal responsável pelo índice de morbimortalidade, embora os pacientes em questão não tenham concentrado os maiores valores de MELD, um score utilizado para avaliar a gravidade da doença hepática crônica pré-transplante. Novos estudos seriam necessários para compreender a motivo da evolução desses pacientes ao choque séptico.

Originalmente instituído para prever a mortalidade durante a cirurgia e, atualmente, utilizado para avaliar o prognóstico da doença hepática crônica e a necessidade de pacientes cirróticos serem submetidos a transplante hepático²⁴, os escores CHILD B e C foram encontrados em 88,57% dos pacientes. Tais achados são superiores a um estudo multicêntrico brasileiro que avaliou mais de 1.000 pacientes, tendo encontrado um valor de 63,5% de pacientes nessas condições²⁵. Essa divergência pode estar relacionada à complexidade dos casos atendidos no serviço.

No que compete o tempo de isquemia fria, sabe-se que este se encontra fortemente associado ao sucesso do TH. Quando é prolongado, durando mais de 12 horas, desencadeia danos consideráveis ao enxerto, o qual pode evoluir com lesão maior nos hepatócitos, aumentando a duração do internamento e a incidência de complicações²⁶. Nesse contexto, estudos sugerem que um tempo prolongado de isquemia quente agrava as lesões geradas durante o tempo de isquemia fria, contribuindo para a insuficiência hepática pós-transplante e aumentando a incidência de rejeição²⁷. Assim, um tempo de isquemia quente superior a 45 minutos eleva o risco de óbito em 1,32 vezes, ao passo que um período maior que 55 minutos o aumenta para 2,1 vezes²⁸. Como o tempo médio de isquemia fria da amostra foi de 402 minutos (06 horas e 42 minutos) e o tempo médio de isquemia quente foi de 38,3 minutos, tem-se que estes não foram um fator de risco relevante para o óbito no estudo em foco.

A reconstrução biliar tende a ser uma das partes mais cruciais do TH, sendo responsável por 10 a 30% das complicações pós-TH, como a estenose biliar, que acomete 12% dos pacientes. Essa complicação foi observada em nosso estudo em 2,4% dos casos. Estudos divergem a respeito do que seria a técnica mais segura para a anastomose biliar. Uma pesquisa portuguesa com 506 participantes observou uma maior taxa de estenose entre pacientes submetidos à anastomose colédoco-colédoco (CC), apesar de esta ser a técnica mais difundida na literatura. Estudos de Huang *et. al* (2011) e Sun *et. al* (2015) apontam, por outro lado, que este método está relacionado a menores taxas destas complicações^{29,30}. A amostra oriunda deste trabalho conta com 78,9% dos pacientes com anastomose do tipo CC, convergente com achados do estudo português, o qual obteve 71,73% dos pacientes submetidos à esta técnica³¹.

No que tange às infecções (importantes causas de mortalidade em transplantados), sabe-se que a desnutrição, a insuficiência renal, o uso de hemoderivados e as complicações vasculares e biliares são alguns dos fatores de risco identificados³². Destes, não foram avaliados o estado nutricional e o uso de hemoderivados, apesar de a HAS e a DRC terem sido evidenciadas em nossa pesquisa. Além disso, em termos de fatores protetores, cabe destacar que pacientes com doses adequadas de imunossupressores raramente cursam com infecções oportunistas³³.

Doenças hepáticas terminais estão frequentemente associadas à injúria renal aguda, devido à hipertensão portal e à estase sanguínea na circulação gastrointestinal, que diminui o fluxo sanguíneo efetivo na circulação. Fatores de risco importantes para esta associação e para a doença renal crônica são DM, HAS e NASH. Uma das medidas terapêuticas mais efetivas para esta condição é o transplante duplo de fígado e rim. Foi encontrado na literatura uma taxa de sobrevida de até 76% para pacientes submetidos a transplante duplo³⁴. No presente estudo, 2,06% dos óbitos haviam sido submetidos ao transplante duplo, porcentagem inferior que a brasileira³⁵.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, a principal causa de óbito foi o choque séptico. Quanto aos fatores associados, a idade avançada, o etilismo, o tabagismo e a presença de comorbidades são aspectos a serem considerados como preditores de pior prognóstico. Nesse sentido, destaca-se que não foi possível calcular a carga tabágica dos pacientes devido às informações insuficientes contidas nos prontuários.

Por fim, acredita-se que, com o diagnóstico precoce das eventuais complicações pós-transplante e com a dosagem adequada dos imunossuppressores, haveria uma redução significativa na morbimortalidade deste público-alvo.

Haja vista as limitações do estudo, recomenda-se a realização de pesquisas semelhantes em demais centros de transplante, a fim de que se identifique possíveis associações das variáveis analisadas com o óbito.

Contribuição dos autores

Envolvimento na elaboração do manuscrito, coleta de dados, e revisão do texto: Silva MFO, Rodrigues JVCL e Dantas MP; Orientação, revisão do texto e aprovação da versão final do manuscrito para publicação: Thorp RD e Albuquerque GPM.

Disponibilização dos dados de pesquisa

Todos os dados foram gerados e analisados nesse estudo.

Financiamento

Não se aplica.

Agradecimentos

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Kumar V., Abbas A., Fausto N. Robbins e Cotran – Patologia: Bases patológicas das Doenças. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
2. Asrani SK. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. 2019;70:151-171.
3. Silva AS, Santos LL, Passos ADC, Sankarankutty AK, Martinelli ALC, Castro SO. Estratégias de prevenção da doença hepática crônica e transplante de fígado. *Acta Cir. Bras.* [Internet]. 2006 [citado em 22 de abril de 2021]; 21 (Suplemento 1): 79-84. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502006000700018&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502006000700018>.
4. Melo APS, França EB, Malta DC, Garcia LP, Mooney M, Naghavi M. Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015. *Rev. bras. epidemiol.* [Internet]. 2017 Mai [citado em 2021 Abr 22]; 20 (Supl 1): 61-74. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500061&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-5497201700050006>.
5. Dutkowski P., De Rougemont, O., Mullhaupt B., Clavien P. A. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology* [Internet].

- 2010 Jan 22 [citado em 16 de março de 2021];138(3) DOI
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.030>. Disponível em:
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00094-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00094-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
6. Mies S. Transplante de fígado. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. Junho de 1998 [citado em 22 de abril de 2021]; 44 (2): 127-134. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000200011&lng=en.
 7. Calne RY, *et al.* Liver transplantation in man: II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. British Medical Journal [Internet]. 1968 Nov 03 [citado em 16 de março de 2021]; Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1912431/>.
 8. Pacheco L. Transplante de fígado no Brasil. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. Agosto de 2016 [citado em 22 de abril de 2021]; 43 (4): 223-224. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912016000400223&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0100-69912016004014> .
 9. Coelho GHF, Bonella AE. Doação de órgãos e tecidos humanos: a transplantação na Espanha e no Brasil. Rev. Bioét. [Internet]. 2019 Set [citado em 22 de abril de 2021]; 27 (3): 419-429. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422019000300419&lng=en
 10. ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado no período de 2012 a 2019: dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado no período de 2012 a 2019. Registro Brasileiro de Transplantes [Internet]. 2020 Jan-mar [citado em 23 de abril de 2021]. Disponível em:
<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2020/RBT-2020-1trim-completo.pdf>
 11. Lacerda CM, Melo PSV, Lucena O, Amorim A, Almeida HM, Pereira LB. Transplante de fígado em hospital universitário do Recife: resultados iniciais. Rev. Col. Bras. Cir. [Internet]. 2003 Feb [citado em 22 de abril de 2021]; 30 (1): 29-35. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912003000100006&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912003000100006>.
 12. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) [webpage na internet]. Acesso em: 25 de abril de 2021. Disponível em:
<http://www1.imip.org.br/imip/home/index.html>
 13. Bittencourt P., Zollinger C., Lopes E. Manual de cuidados intensivos em hepatologia [Internet]. 2nd ed. Barueri: Manole; 2017 [citado em 23 de abril de 2021]. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2017/10/Manual-de-Cuidados-Intensivos-em-Hepatologia-1.pdf>
 14. Vesco NL, Fragoso LVC, Beserra FM, Aguiar MIF, Alves NP, Bonates LAM. Infecções relacionadas à assistência à saúde e fatores associados no pós-operatório de transplante hepático. Texto contexto - enferm. [Internet]. 2018 [citado em 22 de abril de 2021]; 27 (3): e2150017. Disponível em:

- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072018000300301&lng=en.
15. Queiroz EA, *et al.* Sobrevida de pacientes adultos que receberam transplante de fígado no SUS no período 2001-2011. CEDEPLAR [Internet]. 2016 [citado em 23 de abril de 2021]; Disponível em: <https://diamantina.cedeplar.ufmg.br/portal/download/diamantina-2016/401-718-1-RV.pdf>
 16. Moraes ACO, Oliveira PC, Fonseca-Neto OCL. Impacto do escore MELD na alocação de fígado e nos resultados dos transplantes hepáticos: uma revisão integrativa. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 2017;30(1):65-68. Acesso em 17 de setembro de 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/NBFhr3Y9ZT3sLpkZsNvpQpt/?lang=pt&format=pdf#:~:text=A%20partir%20da%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20do,%2C20%2C23%2C24>
 17. Edwards EB, Roberts JP, McBride MA, Schulak JA, Hunsicker LG. The Effect of the Volume of Procedures at Transplantation Centers on Mortality after Liver Transplantation, *N Engl J Med* 1999; 341:2049-2053. Acesso em 30 de Setembro de 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199912303412703>
 18. Ribeiro JE, Oliveira RS, Hallal RC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília, 2017.
 19. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Rev. monotemático Sociedade Brasileira de Hepatologia. [Internet]. Dezembro de 2018. Acesso em: 27 de setembro de 2022. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/eventos-antiores/monotematico-apef/>
 20. Barman, P. M., & VanWagner, L. B. (2021). Cardiac Risk Assessment in Liver Transplant Candidates: Current Controversies and Future Directions. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 73(6), 2564–2576. <https://doi.org/10.1002/hep.31647>
 21. Filgeuria NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol.* [Internet]. Março 2019. Acesso em: 27 de setembro de 2022. Disponível em: [10.4254/wjh.v11.i3.261](https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i3.261)
 22. Vogel, A., Meyer, T., Sapisochin, G., Salem, R., & Saborowski, A. (2022). Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*, S0140-6736(22)01200-4. Advance online publication. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4)
 23. Coêlho GR. Fatores relacionados à disfunção e não função primária do enxerto no transplante de fígado [monografia]. Universidade Federal do Ceará. Acesso em 17 de setembro de 2022. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/7274/1/2007_dis_grcoelho.pdf
 24. Lanzieri PG, Gismondi, RA, Chimelli MCA, Cysne RP, Guaraná T, Mesquit CT, Mocarzel LO. Pacientes cirróticos com Escore Child-Pugh C apresentam intervalos QT mais longos. *Int J. Cardiovasc. Sci* 2017;30(6):496-503
 25. Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, Jorge FMF, Júnior LWC. Causa de óbito tardio em transplantados de fígado. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(2): 177-80. Acesso em 17 de setembro de 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/cFKz98q7StBJhsYHC3MvThy/?format=pdf&lang=pt>

26. Freitas AC, Matos DM, Milsted JA, Coelho JC. Efeitos do tempo de isquemia fria sobre os enxertos hepáticos. *Arq Bras Cir Dig Artigo Original* 2017;30(4):239-243 DOI: /10.1590/0102-6720201700040003
27. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*, v. 53, n. 5, p.957-978, 1992. Acesso em 17 de setembro de 2022.
28. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, Saab S, Han S, et al. M. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a singlecenter experience. *Ann. Surg.*, v. 241, n. 6, p. 905-916, 2005. Acesso em 17 de setembro de 2022.
29. Huang WD, Jiang JK, Lu YQ. Value of T-tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12:357-64.
30. Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C, Zhou X, Zhang C. Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:529-38.
31. Carmelino J et al. Anastomose Biliar no Transplante Hepático: Com ou Sem Tudo em T? *ActaMedPort*. 2017;30(2):122-126. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314111493_Anastomose_Biliar_no_Transplante_Hepatico_Com_ou_Sem_Tubo_em_T. Acesso em 27 de setembro de 2022.
32. Avery, RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, v. 17, n. 4, p. 353-356, 2004. Acesso em 17 de setembro de 2022.
33. Aranzana, EMC et al. Model for End-Stage Liver Disease, Model for Liver Transplantation Survival and Donor Risk Index as predictive models of survival after liver transplantation in 1,006 patients. *Clinics*, v. 70, p. 413-418, 2015. Acesso em 19 de setembro de 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/clin/a/7LY5FV8SLqVZhKVFRV75BDH/?lang=en#>
34. Singal AK, Ong S, Satapathy SK, Kamath PS, Wiesner RH. Simultaneous liver kidney transplantation. *TransplantInternational*. [Internet]. 2018 [cited 2022 Set 27];32(4):343-352. Available from: <https://doi.org/10.1111/tri.13388>
35. Veras FJO, Coelho GR, Feitosa-Neto BA, Cerqueira JBG, Garcia RCFG, Garcia JHP. Transplante combinado fígado-rim: experiência de um hospital universitário brasileiro. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2014;27(1):53-55. Acesso em 30 de Setembro de 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/B3hgwMvxSmYmJx4hKWx7dDd/?format=pdf&lang=pt>