

CAUSA DE ÓBITO TARDIO EM TRANSPLANTADOS DE FÍGADO

JÚLIO CÉZAR UILI COELHO, MÔNICA B. PAROLIN, JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS,
FERNANDO MARCUS FELIPE JORGE, LADY WILSON CANAN JÚNIOR

Trabalho realizado no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

RESUMO – OBJETIVO. Apresentar as causas de óbito tardio dos pacientes submetidos à transplante hepático.

MÉTODOS. Um total de 209 pacientes foram submetidos a 223 transplantes hepáticos (14 retransplantes). Os protocolos de estudos computadorizados foram avaliados para determinar as causas de óbito tardio (> 6 meses após o transplante).

RESULTADOS. Dos 209 pacientes, 30 foram a óbito tardio. A rejeição ductopênica (rejeição crônica) foi a causa mais comum, sendo observada em 10 pacientes. O tempo de pós-transplante por ocasião do óbito desse grupo de pacientes variou de 11 a 57 meses,

com uma média de 29 meses. Sete morreram durante a internação hospitalar para realização de retransplante hepático. As outras causas de óbito foram sepse, doença linfoproliferativa, insuficiência renal crônica e insuficiência hepática.

CONCLUSÃO. A causa mais comum de óbito após seis meses de transplante hepático é a rejeição ductopênica, seguida das complicações de retransplante e sepse. Morte devido a rejeição ductopênica pode ocorrer até muitos anos após transplante.

UNITERMOS: Transplante hepático. Rejeição de enxerto. Mortalidade.

INTRODUÇÃO

O número anual de transplantes hepáticos realizados nos Estados Unidos e na Europa é cerca de 5.000 e 4.000, respectivamente¹. No Brasil, o número de transplantes hepáticos apresentou incremento expressivo de 261% nos últimos seis anos². O aumento foi de 133 para 480 no período de 1995 a 2000. Dados preliminares da ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos) projetam aumento adicional de 30% em 2001.

Avanços em cuidados clínicos e em técnica cirúrgica permitiram melhora na sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático³. Nos últimos anos, vários serviços americanos e europeus relataram índices de sobrevida excepcionalmente elevados no primeiro ano pós-transplante, em torno de 85%³. A maioria das mortes ocorre no primeiro ano pós-transplante, particularmente nos primeiros três meses e é geralmente devida a disfunção primária do fígado, complicações técnicas e infecção⁴⁻⁶. No Brasil, onde a maioria dos serviços não realiza transplante hepático com regularidade e o número de transplantes e o tempo de seguimento dos pacientes são reduzidos, os dados de causa de óbito são escassos. O obje-

tivo deste estudo é apresentar as causas de óbito tardio nos nossos pacientes submetidos a transplante hepático.

MÉTODOS

No período de setembro de 1991 a dezembro de 2001 foram realizados 223 transplantes hepáticos em 209 pacientes (14 retransplantes) no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. O número de transplantes por ano é mostrado na Figura 1. A idade dos pacientes variou de sete meses a 66 anos, com uma média de 36 anos. Cento e trinta e dois eram do sexo masculino (59,2%) e 91 do feminino (40,8%). O número de transplantes pediátricos (idade < 14 anos) foi 31 (14%). Foram realizados 14 (6,3%) transplantes intervivos, sendo 10 receptores do grupo pediátrico e quatro adultos. Um paciente portador de cirrose hepática e insuficiência renal terminal secundária a infecção pelo vírus da hepatite C foi submetido a transplante hepático e renal simultâneos. Transplante *dominó* foi realizado em uma oportunidade e se caracteriza por dois transplantes hepáticos simultâneos. Nesta situação, um paciente com polineuropatia amiloidótica familiar recebeu o fígado de doador cadáver e o seu fígado explantado foi utilizado para um segundo paciente portador de cirrose hepática alcoólica.

As indicações de transplantes estão evidenciadas na Tabela 1. As indicações mais

comuns foram hepatite pelo vírus C e cirrose criptogênica.

Os protocolos de estudo computadorizados de todos os pacientes foram avaliados para determinar as causas de óbito tardio (> 6 meses após o transplante).

RESULTADOS

Dos 209 pacientes submetidos a transplante hepático, 65 foram a óbito precoce e 30 a óbito tardio. A Figura 2 evidencia o tempo de pós-transplante na ocasião do óbito. Este tempo variou de 6 a 67 meses, com uma média de 25 meses.

As causas de óbito são mostradas na Tabela 2. A rejeição ductopênica (rejeição crônica) foi a causa mais comum, sendo observada em 10 pacientes. Desses, quatro ocorreram em pacientes que suspenderam ou reduziram as doses de imunossupressores sem orientação médica. Todos tinham comprovação anatomopatológica de rejeição ductopênica e estavam listados na fila de espera da Central Estadual de Transplantes para retransplante quando morreram. O tempo de pós-transplante por ocasião do óbito desse grupo de pacientes variou de 11 a 57 meses, com uma média de 29 meses.

Sete pacientes morreram durante a internação hospitalar para realização de retransplante hepático, do per-operatório ao 58º dia de pós-operatório. A indicação de

*Correspondência:

Rua Bento Viana, 1140 – Ap. 2202
80240-110 – Curitiba (PR)
Fone/Fax: (41) 322-3789

Figura 1 – Número de transplantes por ano

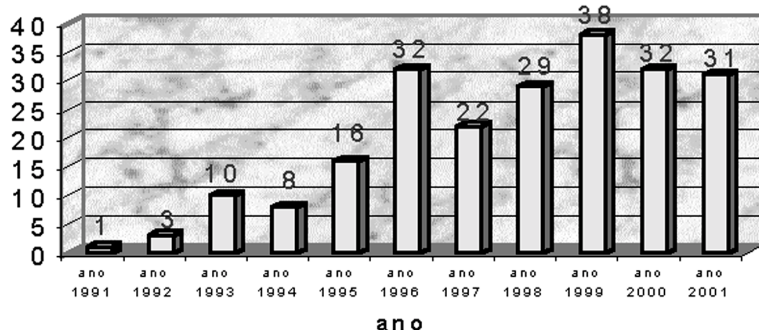


Tabela I – Indicações de Transplante Hepático

Indicação de transplante hepático	N %
Cirrose vírus hepatite C	48 (21,5%)
Cirrose criptogênica	27 (12,1%)
Cirrose hepatite auto-imune	19 (8,5%)
Cirrose alcoólica	19 (8,5%)
Cirrose biliar primária	16 (7,1%)
Cirrose vírus hepatite B	11 (4,9%)
Trombose artéria hepática	10 (4,5%)
Atresia de vias biliares	9 (4%)
Colangite esclerosante primária	7 (3,1%)
Cirrose alcoólica + VHC	6 (2,7%)
Deficiência de alfa I antitripsina	5 (2,2%)
Outras	46 (20,6%)
Total	223 (100%)

re-transplante foi trombose da artéria hepática em seis e rejeição crônica em um. Cinco pacientes morreram por coagulopatia de consumo secundária a hemorragia intensa per e pós-operatória. O tempo operatório foi prolongado, com grande dificuldade técnica na fase de hepatectomia. Hipotensão arterial foi registrada durante grande parte do procedimento. No pós-operatório foram observadas alterações importantes dos exames hepáticos laboratoriais. Os outros dois pacientes morreram por insuficiência renal aguda.

Seis pacientes morreram de sepse, sendo que em quatro a infecção iniciou com broncopneumonia bacteriana (três casos) e por *Pneumocystis carini* (um caso). Um paciente com cateter biliar por fístula biliar foi a óbito no 9º mês pós-transplante por apresentar choque séptico por *Staphylococcus aureus* resistente a

metilicina após tratamento com sucesso de rejeição celular e infecção por citomegalovírus. Um paciente foi a óbito no 6º mês pós-transplante por choque séptico sem se determinar a causa e origem de infecção.

Um paciente de 13 anos, com doença de Alagille, desenvolveu doença linfoproliferativa 67 meses após o transplante. Nos primeiros meses, ele apresentou dois episódios de rejeição celular, os quais foram tratados com sucesso com pulsoterapia (metilprednisolona) e OKT₃. Seis anos após o transplante, apresentou massa abdominal, cuja biópsia diagnosticou linfoma maligno de alto grau fenótipo B. No 67º mês pós-transplante, foi admitido na unidade de terapia intensiva com insuficiência respiratória aguda, derrame pleural bilateral, hipotensão, confusão mental, insuficiência renal e evoluiu para óbito.

Um paciente apresentou descompensação da insuficiência renal crônica 15 meses após o transplante e evoluiu para encefalopatia, coma e alterações hemodinâmicas significativas, com óbito dois dias após sua admissão hospitalar.

Um adolescente de 15 anos foi a óbito 12 meses após o transplante por insuficiência hepática. O paciente apresentou várias internações prévias por insuficiência hepática secundária a trombose da artéria hepática e estava listado na fila de espera aguardando retransplante.

Quatro pacientes morreram em cidades distantes do nosso centro de transplante e a causa da morte não foi determinada.

DISCUSSÃO

Avanços em cuidados clínicos, em técnica cirúrgica, nos esquemas de imunossupressão e na profilaxia e tratamento das infecções oportunistas contribuíram significativamente para melhora da sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático^{7,9}. A frequência e causas de óbito diferem com o tempo pós-transplante^{1,10}. A maioria dos óbitos ocorrem nos três primeiros meses após o transplante e são geralmente devidas a infecção, complicações técnicas da operação e não funcionamento primário do enxerto⁷. Os trabalhos sobre a causa de morte tardia nos pacientes transplantados de fígado são escassos na literatura internacional e inexistentes no Brasil^{1,9-11}.

Na última década, as causas mais frequentes de morte em pacientes com sobrevida superior a um ano eram devidas a recidiva de hepatite B e de neoplasia hepática e complicações relacionadas à imunossupressão, principalmente rejeição ductopênica⁹. Entretanto, estas causas diminuíram nos últimos anos devido ao melhor controle da recidiva da hepatite B, indicações mais restritas de transplante em pacientes com carcinoma hepático e a novos protocolos de imunossupressão^{7,12}. Anteriormente, recorrência da hepatite B no enxerto resultava na redução da sobrevida, tanto do enxerto como do paciente¹³. Entretanto, o uso de lamivudina e HBIG (imunoglobulina anti hepatite B) reduziram acentuadamente a incidência de recorrência de hepatite B, resultando em sobrevida do enxerto e do paciente similar a de pacientes transplantados por hepatopatia colestática¹⁴. Em pacientes com

Figura 2 – Sobrevida dos pacientes que foram a óbito tardio

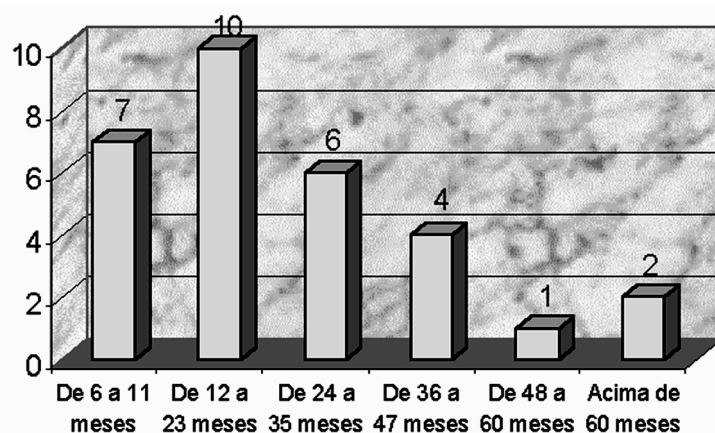


Tabela 2 – Causa de óbito tardio pós-transplante hepático

Causa	Pacientes	
	N	%
Rejeição ductopênica	10	33
Complicações retransplante	7	23
Sepse	6	20
Doença linfoproliferativa	1	3
Insuficiência renal crônica	1	3
Insuficiência hepática	1	3
Não determinada	4	13

sobrevida superior a três anos pós-transplante hepático, neoplasias “de novo” e doenças cardiovasculares são atualmente as causas mais comuns de óbito¹.

Na nossa experiência, a causa mais comum de óbito foi rejeição ductopênica (rejeição crônica). Suspensão ou redução da dosagem de imunossupressão pelo paciente ocorreu em 40% de nossos pacientes que morreram por rejeição ductopênica. Estudos americanos e europeus evidenciam que a rejeição ductopênica permanece como causa importante de morte tardia em pacientes submetidos a transplante hepático^{1,9,12}. A morte por rejeição ductopênica pode ocorrer até vários anos após o transplante hepático com sucesso, como observado em vários de nossos pacientes.

A infecção permanece como a principal

causa de morte após transplante hepático, sendo que a maioria dos casos ocorre no primeiro mês após a operação^{7,15}. Entretanto, morte devido à infecção pode ocorrer em qualquer período após o transplante. Infecção após o 6º mês de transplante hepático ocorre geralmente em pacientes com rejeição celular ou ductopênica e que, portanto, necessitam de doses elevadas de imunossupressores⁷. Os pacientes que apresentam boa função hepática e que estão recebendo doses padrões de imunossupressores raramente apresentam infecções oportunistas, e quando desenvolvem infecção, estas são similares às observadas na população geral⁷. Na nossa experiência, infecção foi a terceira causa mais comum de morte, sendo que a metade dos casos foi devido a broncopneumonia bacteriana em pacientes com boa função hepática.

Os pacientes submetidos a transplantes têm incidência aumentada de tumores, tanto tumores “de novo”, como recidivas ou transmissões inadvertidas de tumor com o enxerto. Estas neoplasias são diferentes daquelas da população geral e sua incidência varia conforme o tipo de órgão transplantado, esquema de imunossupressão e tempo de acompanhamento. Os dados do Centro de Registro de Tumores Cincinatti (CRTC), que tem mais de 8 mil tumores pós-transplante cadastrados, mostram que as neoplasias comuns na população (câncer de pulmão, mama, tumor invasivo de colo de útero) não têm incidência aumentada nesses pacientes^{16,17}. Entretanto, existe acentuado aumento de certos tumores, como de pele e lábios (10 a 29 vezes), linfomas não-Hodgkin ou doença linfoproliferativa pós-transplante (28 a 49 vezes), sarcoma de Kaposi (400 a 500 vezes), neoplasias de ânus, perineo e genital (10 vezes), carcinoma hepatocelular (20 a 38 vezes) e carcinomas renais^{16,17}. O desenvolvimento de doença linfoproliferativa é relacionado com a imunossupressão, principalmente a utilização de OKT₃, infecção pelo vírus Epstein-Barr e pelo vírus da hepatite C^{11,16}. O nosso paciente que desenvolveu doença linfoproliferativa, o fez cinco anos após receber doses elevadas de imunossupressão, inclusive OKT₃ para tratamento de dois episódios de rejeição aguda.

A redução da imunossupressão associado à administração de aciclovir é benéfica apenas nas neoplasias relacionadas a oncovírus e particularmente nos linfomas (19% de remissão completa do tumor com a redução) e no sarcoma de Kaposi (39% de remissão completa)^{16,17}. Entretanto, a redução da imunossupressão eleva o risco de rejeição e perda do enxerto. Os outros tumores, especialmente os epiteliais, não respondem a uma redução da imunossupressão.

CONCLUSÕES

A causa mais comum de óbito após seis meses de transplante hepático é a rejeição ductopênica (crônica), seguida das complicações de retransplante e sepsse. Morte devido a rejeição ductopênica pode ocorrer até muitos anos após transplante. O uso adequado de imunossupressores pode prevenir sua ocorrência.

SUMMARY**CAUSE OF LATE DEATH IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS**

BACKGROUND. *The objective is to present the causes of late death in patients subjected to liver transplantation.*

METHODS. *A total of 209 patients were subjected to 223 liver transplantations (14 retransplantations). The computerized study protocolsheets were evaluated to determine the causes of late death (> 6 months after transplantation).*

RESULTS. *Of the 209 patients, 30 had late death. Ductopenic rejection (chronic rejection) was the most common cause and it was observed in 10 patients. Time after transplantation at the moment of death of this group of patients varied from 11 to 57 months, with an average of 29 months. Seven patients died at the hospital admission of hepatic retransplantation. Other causes of late death were sepsis, lymphoproliferative disease, chronic renal insufficiency, and hepatic insufficiency.*

CONCLUSION. *The most common cause of late death after liver transplantation is ductopenic rejection, followed by complications of retransplantation and sepsis. Death owing to ductopenic rejection may occur even many years*

after transplantation. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(2): 177-80]

KEYWORDS: Liver transplantation. Graft rejection. Mortality.

REFERÊNCIAS

1. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001; 7:811-5.
2. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplantes 2000; 6:1-21.
3. Mazariegos GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. *Surg Clin North Am* 1999; 79:109-22.
4. Millis JM. Treatment of liver allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(Suppl 1):S98-S106.
5. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factor for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(Suppl 1):S30-S6.
6. Snyderman DR. Infections in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:21-8.
7. Coelho JCU, Parolin MB, Réa Neto A. Complicações pós-operatórias no transplante hepático. *Ci Bras Med Int* 2001; 10:357-90.
8. Villacian JS, Paya CV. Prevention of infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:50-61.
9. Backman L, Gibbs J, Levy M, McMillan R, Holman M, Husberg B, et al. Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:1078-82.
10. Asfar S, Metrakos P, Frayer J, Verran D, Ghent C, Grant D, et al. An analysis of late death after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1377-81.
11. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long term medical complications in patients surviving 35 years after liver transplant. *Transplantation* 2000; 69:781-9.
12. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, et al. Ten years of liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63:1801-7.
13. Jurim O, Martin P, Shaked A, Goldstein L, Millis JM, Colquhoun SD, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B in Asians. *Transplantation* 1994; 57:1393-411.
14. Yoshida EM, Erb SR, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low dose hepatitis B immunoglobulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:520-5.
15. Torbenson M, Wang J, Nichols L. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998; 11:37-41.
16. Penn I. Post transplant malignancies. *Transplant Proc* 1999; 31:1260-2.
17. Penn I. Neoplasia: An example of plasticity of immune response. *Transplant Proc* 1996; 28:2089-93.

Artigo recebido: 28/03/02
Aceito para publicação: 18/07/02
