



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

DANIELLY MOREIRA GONÇALVES

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE
HEPÁTICO ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM RIO BRANCO
– ACRE**

RIO BRANCO, ACRE

2018

DANIELLY MOREIRA GONÇALVES

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE
HEPÁTICO ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM RIO BRANCO
– ACRE**

Dissertação de Mestrado apresentado à Universidade Federal do Acre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Rita do socorro Uchôa da silva

RIO BRANCO – ACRE

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

G635a Gonçalves, Danielly Moreira, 1975-

Análise da sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no serviço de referência em Rio Branco - Acre / Danielly Moreira Gonçalves. – 2018.

49 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Acre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental. Rio Branco, 2018.

Inclui Referências bibliográficas e anexos.

Orientador: Prof^a.Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva.

1. Saúde – Amazônia ocidental. 2. Transplante hepático – Sobrevida. 3. Cirrose hepática. I. Título.

CDD: 610.98112

DEDICATÓRIA

Aos **meus pais**, meus exemplos de luta e perseverança, minha base, meu porto seguro. Obrigada por sempre acreditarem em mim.

A **minha irmã** amada, minha amiga e minha incentivadora, sempre torcendo por mim.

Aos **meus sobrinhos** amados, Enrico e Enzo, por tanto amor que me fazem seguir adiante. São presentes de Deus.

Aos **meus amigos** amados, pela torcida e incentivo durante esse trabalho, sempre me impulsionando para frente.

A **Deus**, meu Senhor e Salvador, minha fonte inesgotável de fé e perseverança. A eterna fonte de água-viva que me restaura sempre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em especial a minha orientadora **Prof^a Dra Rita do Socorro Uchôa da Silva** pela paciência, perseverança e dedicação a mim e ao meu trabalho. Muitas vezes acreditou mais em mim do que eu mesmo. Aproveito para ressaltar toda minha admiração e respeito.

Ao **Dr. Tercio Genzini** por permitir realizar esse trabalho, disponibilizando todas as informações necessárias para que esse estudo fosse realizado.

A minha amiga **Irenilce de Souza Matos** pelo apoio e amizade em todos os momentos cruciais durante esse trabalho.

Ao **Prof. Dr. Orivaldo Florêncio de Souza** pelo apoio importante na análise estatística.

Agradeço aos meus **colegas de trabalho da Enfermaria B do Hospital das Clínicas do Acre** pela grande colaboração ao me substituírem nas atividades médicas durante a minha ausência para cumprir as atividades do Mestrado. Tenho privilégio de fazer parte de um grupo tão especial.

“Não te mandei eu? Sê forte e corajoso; não temas, nem te espantes, porque o Senhor, teu Deus, é contigo por onde quer que andares.”

DANIELLY MOREIRA GONÇAVES

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE
HEPÁTICO ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM RIO BRANCO
– ACRE**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dra. Rita do Socorro Uchoa da Silva (Presidente)

Doutora em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA)

Orientadora

Prof. Dr. Nilton Ghiotti de Siqueira (Membro interno)

Doutor em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA)

Prof. Dr. Juan Miguel Villalobos-Salcedo (Membro externo)

Doutor em Ciências (Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro) pela USP

Data da Defesa: ____ / ____ / ____

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transplante hepático bem sucedido aumenta a sobrevida e melhora a qualidade de vida de pacientes com doença hepática avançada. Apesar disso, não há nenhum estudo que tenha analisado tal sobrevida entre os pacientes acompanhados no Estado do Acre. **OBJETIVO:** Analisar a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no serviço de referência em Rio Branco- Acre. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectiva com dados secundários, coletados a partir dos prontuários eletrônicos dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no Serviço de Hepatologia do Acre, cujos transplantes ocorreram entre 1996 a setembro de 2017. Os dados foram analisados estatisticamente usando o programa SPSS versão 23.0. **RESULTADOS:** Foram incluídos 125 pacientes transplantados, cuja média de idade foi 45,4 anos, sendo 78,6% do gênero masculino. Apenas 25 pacientes (19,8%) foram transplantados no Hospital das Clínicas do Acre, 51 (40,5%) no Hospital Bandeirantes e 23 (18,3%) no Hospital Beneficência Portuguesa, ambos em São Paulo. A média do MELD pré-transplante dos pacientes foi de 20,1 e as principais indicações para o procedimento foram carcinoma hepatocelular (26,4%), cirrose hepática por hepatite B/Delta (24%) e hepatite C (24%). Detectou-se achados sugestivos de rejeição aguda em 18,4% dos pacientes, dos quais 65,2% confirmados por achados histopatológicos. Dois pacientes foram diagnosticados com rejeição crônica através de exame anatomopatológico. A sobrevida global pós-transplante foi de 87,0% em 1 ano, 82,0% em 5 anos e 76,0% em 10 anos. **CONCLUSÃO:** A sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no Serviço de Hepatologia do Acre apresenta bons resultados a médio e longo prazo, com taxas de complicações semelhantes às relatadas por outros centros pelo mundo.

Palavras-chaves: transplante hepático, cirrose hepática, análise de sobrevida

ABSTRACT

INTRODUCTION: Successful liver transplantation increases survival and improves the quality of life of patients with advanced liver disease. Despite this, there is no study that has analyzed such survival among the patients followed in the State of Acre. **OBJECTIVE:** To analyze the survival of patients undergoing liver transplantation at the reference service in Rio Branco-Acre. **METHODS:** Retrospective cohort study with secondary data collected from the electronic records of patients undergoing liver transplantation at the Hepatology Service of Acre, whose transplants occurred between 1996 and September 2017. The data were analyzed statistically using the SPSS program version 23.0. **RESULTS:** A total of 125 transplanted patients were included, with a mean age of 45.4 years, 78.6% of whom were male. Only 25 patients (19.8%) were transplanted at Hospital das Clínicas do Acre, 51 (40.5%) at Bandeirantes Hospital and 23 (18.3%) at the Beneficência Portuguesa Hospital, both in São Paulo. The mean pre-transplant MELD of the patients was 20.1 and the main indications for the procedure were hepatocellular carcinoma (26.4%), hepatic cirrhosis due to hepatitis B / Delta (24%) and hepatitis C (24%). We detected findings suggestive of acute rejection in 18.4% of the patients, of whom 65.2% were confirmed by histopathological findings. Two patients were diagnosed with chronic rejection through anatomopathological examination. Overall post-transplant survival was 87.0% at 1 year, 82.0% at 5 years and 76.0% at 10 years. **CONCLUSION:** The survival of patients undergoing liver transplantation at the Acre Hepatology Service presents good results in the medium and long term, with complication rates similar to those reported by other centers around the world.

Key words: liver transplantation, hepatic cirrhosis, survival analysis

LISTA DE TABELAS

	Título da Tabela	Pág.
Tabela 1	Características epidemiológicas e clínicas dos 125 pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no período de 1996 a setembro de 2017 no SAE/UFDT, Rio Branco-Acre, Brasil	34
Tabela 2	Distribuição dos pacientes segundo a etiologia da cirrose hepática e a presença de Carcinoma Hepatocelular (CHC), 1996 a setembro de 2017, Rio Branco-Acre, Brasil	35
Tabela 3	MELD e complicações pós-transplante hepático em pacientes acompanhados pelo SAE/UFDT, 1996 a setembro de 2017, Rio Branco-Acre, Brasil.	37

LISTA DE GRÁFICOS

	Título do Gráfico	Pág.
Gráfico 1	Sobrevida global dos 125 pacientes submetidos ao transplante hepático acompanhados no SAE/UFDT, 1996 a setembro de 2017, Rio Branco-Acre, Brasil	38
Gráfico 2	Sobrevida dos pacientes relacionada à presença de CHC no momento do transplante hepático, 1996 a setembro de 2017, SAE/UFDT- Rio Branco-Acre, Brasil.	39
Gráfico 3	Sobrevida dos pacientes relacionada ao MELD no momento do transplante hepático, SAE/UFDT, 1996 a setembro de 2017, Rio Branco-Acre, Brasil	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
CBP	Colangite Biliar Primária
CEP	Colangite Esclerosante Primária
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CTP	Child-Turcotte-Pugh
EAH	Estenose da Artéria Hepática
HB	Hospital Bandeirante
HBP	Hospital Beneficência Portuguesa
HCAC	Hospital das Clínicas do Acre
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
ICN	Inibidores de Calcineurina
MELD	Model for End-Stage Liver Diseases
PAF	Polineuropatia amiloidótica familiar
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana
TH	Transplante hepático
THA	Trombose da artéria hepática
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHD	Vírus da hepatite Delta

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	14
CAPÍTULO I.....	15
1 REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1 TRANSPLANTES HEPÁTICOS	15
1.1.1 Histórico dos transplantes	15
1.1.2 Indicações de transplante hepático	16
1.1.3 Contraindicações ao transplante hepático.....	19
1.1.4 Imunossupressão pós-transplante hepático	19
1.1.5 Complicações ao transplante hepático.....	20
1.1.5.1 Complicações vasculares.....	20
1.1.5.2 Complicações biliares	21
1.1.5.3 Rejeição celular.....	22
1.1.5.4 Infecções pós – transplante hepático	22
1.1.5.5 Disfunção primária do enxerto.....	23
1.1.6 Sobrevida dos pacientes transplantados de fígado	23
2 OBJETIVOS	26
1.1 Geral	26
2.2 Específicos.....	26
3 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	27
4 CAPÍTULO II.....	30
4.1 ARTIGO	30

5 CONCLUSÃO.....43

ANEXO I – Parecer do CEP.....44

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação intitulada ANÁLISE DA SOBREVIDA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM RIO BRANCO- ACRE está organizada em Capítulo I com Revisão da literatura, Objetivos e Referências Bibliográfica, e o Capítulo II com Artigo e em seguida Conclusão e Anexos.

A revisão da literatura apresenta um referencial teórico sobre transplante hepático com abordagem do histórico, indicação, contra-indicação, imunossupressão utilizada, bem como as complicações pós transplante e a sobrevida.

Os objetivos estão divididos em geral e específicos. O capítulo II é constituído por artigo com o título ANÁLISE DA SOBREVIDA, COMPLICAÇÕES E CAUSAS DE ÓBITOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ACRE, que será submetido à Revista Hepatology International.

E os Anexos consistem no Parecer do Comitê de ética e Pesquisa e nas Normas da Revista Hepatology International.

CAPÍTULO I

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 TRANSPLANTES HEPÁTICOS

1.1.1 Histórico de Transplantes Hepáticos

O primeiro transplante ortotópico de fígado em humanos foi realizado por Starzl, em 1º de março de 1963, na Universidade de Colorado, Denver, porém apenas em 1967 realizou-se o primeiro transplante ortotópico de fígado bem sucedido em humanos, numa criança de um ano e meio de idade que sobreviveu por treze meses, realizado por Starzl e colaboradores (1).

Na América Latina, o primeiro transplante de fígado bem sucedido foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela equipe da Unidade de Fígado, em 1985. Posteriormente, em 1988, esse mesmo grupo realizou o primeiro transplante intervivos de fígado do mundo (2). Com o sucesso do transplante hepático foram implantadas outras equipes no Brasil, nos estados de Pernambuco, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Bahia e outros estados. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), de 1997 até setembro de 2017, o número de transplantes hepáticos realizados no Brasil foi 23.501 (3).

No estado do Acre, o primeiro transplante hepático (TH) realizado ocorreu em 2014 e foi efetivado pela equipe do Hospital das Clínicas do Acre em conjunto com a equipe de médicos de São Paulo.

No Brasil, em fevereiro de 2018, 1235 pacientes estão ativos na lista de espera de um transplante hepático, de acordo com a ABTO (3).

1.1.2 Indicações de Transplante Hepático

A nível mundial as indicações de transplante hepático atualmente apresentam-se bem estabelecidas, pois devido à disponibilidade limitada de fígados de doadores, deve haver uma seleção adequada dos pacientes que serão submetidos ao transplante. As principais indicações para TH em adultos refletem as causas mais frequentes de doença hepática nesses indivíduos, em especial a hepatite C crônica, doença hepática alcoólica e, em menor extensão, hepatite B crônica, colangite biliar primária (CBP), colangite esclerosante primária (CEP), hepatite autoimune e hemocromatose (4).

Segundo a Associação Americana para o Estudo do Fígado e a Sociedade Americana de Transplante são indicações para o transplante hepático: insuficiência hepática aguda, complicações de cirrose hepática (ascite, perda sanguínea gastrointestinal crônica decorrente de gastropatia hipertensiva portal, encefalopatia hepática, carcinoma hepatocelular, hemorragia varicosa refratária), doenças metabólicas hepáticas com manifestações sistêmicas (deficiência de alfa 1 antitripsina, amiloidose familiar, doença do armazenamento de glicogênio, oxalúria primária, tirosinemia, deficiência de enzima do ciclo da ureia, Doença de Wilson), manifestações sistêmicas de doenças hepáticas crônicas (síndrome hepatopulmonar e hipertensão porto pulmonar) (4).

No Brasil, são consideradas indicações de transplante hepático, segundo a Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009: cirrose decorrente da infecção pelo vírus da hepatite B ou C; cirrose alcoólica; câncer primário do fígado; hepatite fulminante; síndrome hepatopulmonar; cirrose criptogênica; atresia de vias biliares; doença de Wilson; doença de Caroli; polineuropatia amiloidótica familiar (PAF); hemocromatoses; síndrome de Budd-Chiari; doenças metabólicas com indicação de transplante; CBP; cirrose biliar secundária; CEP; hepatite auto-imune, metástases hepáticas de tumor neuroendócrino irressecáveis, com tumor primário já retirado ou indetectável e sem doença extra-hepática detectável; e cirrose por doença hepática gordurosa não alcoólica (5).

Cirrose é a forma final comum de todas as etiologias de doença hepática crônica e responsável pela maioria dos transplantes de fígado realizados em adultos. Cirrose hepática compensada sem manifestações de hipertensão portal tem

um risco baixo de morte, porém a descompensação é marcada por um declínio rapidamente progressivo na função hepática com o desenvolvimento de complicações de hipertensão portal: ascite, hemorragia digestiva varicosa e encefalopatia hepática. Estudos demonstram que o desenvolvimento de descompensação da cirrose está associado com uma sobrevida média diminuída de mais de 12 anos para 2 anos (6).

A elevada taxa de mortalidade associada à cirrose hepática descompensada e a escassez de órgãos doados torna essencial que o sistema brasileiro de alocação de órgãos priorize os indivíduos que tenham maior necessidade do transplante (6).

Até fevereiro de 2002, nos Estados Unidos, e junho de 2006 no Brasil, os pacientes eram considerados para o TH segundo o escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) e o tempo de inscrição na lista de transplante, sem levar muito em consideração os indicadores de função do órgão. Após essa data, começou a ser usado o escore Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD), que mudou os critérios de listagem (7).

O MELD foi descrito primeiramente em 2000, com o intuito de predizer a taxa de sobrevida em 3 meses entre os pacientes submetidos à anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS) e depois proposto para predizer a mortalidade em 3 meses em pacientes com doença hepática avançada. Tal escore leva em consideração as seguintes variáveis: creatinina sérica, bilirrubina, a *International Normalized Ratio* (INR) e a necessidade ou não de diálise (8).

O escore MELD varia de 6 a 40, sendo o valor mínimo para inscrição em fila de transplante valor acima de 11, quando superior ou igual a 15 em pacientes com doença hepática avançada recomenda-se a inclusão em fila de transplante (5,9). Desde a adoção do escore MELD, os pacientes são priorizados para transplante baseados na severidade da doença a despeito da etiologia da doença hepática ou ainda do tempo de inscrição na fila de transplante (7).

Porém, certas condições são associadas à doença hepática avançada apesar de não afetarem diretamente a função do fígado (como refletido pelo escore MELD), entretanto, podem afetar a mortalidade e teriam benefícios com o transplante

hepático. Essas condições são reconhecidas devido ao risco aumentado de mortalidade e a alta probabilidade de cura com a realização do transplante de fígado. A provisão de pontos de exceção para pacientes com essas condições permitem uma avaliação mais acurada do risco de mortalidade relacionada à sua doença e priorização ao transplante (10).

Segundo a portaria nº 2600, de 21 de outubro de 2009, são consideradas situações especiais para os pacientes com idade acima de 12 anos: tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já retirado, e sem doença extra-hepática detectável; hepatocarcinoma maior ou igual a dois centímetros de diâmetro, dentro dos critérios de Milão, com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona e sem indicação de ressecção; polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) graus I,II e III; síndrome hepatopulmonar; hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística com síndrome compartimental; carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extra-hepática; hemangioendotelioma epitelióide primário de fígado irressecável e sem doença extra-hepática; adenomatose múltipla bilobar, extensa e irressecável; e doenças metabólicas com indicação de transplante – fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, oxalose primária. Nessas situações, o valor mínimo do MELD será 20. Caso o paciente não seja transplantado em 3 meses, sua pontuação passa automaticamente para MELD 24 e em 6 meses para MELD 29. As situações especiais deverão ser solicitadas, pela equipe especializada, à Câmara Técnica Estadual ou Distrital, com comprovações do diagnóstico da doença como exigidas pela Portaria (5).

Além das situações acima citadas, os pacientes com trombose tardia da artéria hepática a partir do 16º dia após o transplante, pacientes com trombose aguda da artéria hepática em até 15 dias do transplante terão pontuação especial. A primeira situação recebe 29 pontos e a segunda recebe 40 pontos no MELD (5).

As seguintes condições são consideradas critérios de urgência, com priorização: insuficiência hepática grave, não funcionamento primário do enxerto transplantado até o sétimo dia pós-transplante e pacientes anepáticos por trauma. (5)

A abordagem da avaliação do candidato ao transplante é multidisciplinar com avaliações clínica, psicossocial e cirúrgica (6).

1.1.3 Contra indicações ao Transplante Hepático

As contraindicações ao transplante hepático podem ser absolutas ou relativas e incluem: MELD < 15, doença pulmonar e/ou cardíaca grave, SIDA (Síndrome da imunodeficiência humana), uso abusivo de substância ilícita e/ou álcool, carcinoma hepatocelular (CHC) com metástases, sepse não controlada, anormalidades anatômicas que exclua o transplante hepático, colangiocarcinoma intra-hepático, malignidade extra-hepática, hemangiosarcoma, não adesão persistente e a falta de suporte social adequada (4,9).

1.1.4 Imunossupressão pós-transplante hepático

A imunossupressão após o transplante requer um balanço entre prevenção de rejeição do enxerto e minimização dos efeitos colaterais das drogas imunossupressoras (6). As principais classes de drogas imunossupressoras consistem em inibidores de calcineurina (ICN), antiproliferativas, corticosteroides, inibidores mTOR e anticorpos (11,12).

Há três fases na imunossupressão pós-transplante: fase de indução (pós-transplante imediato), fase de manutenção (longo prazo) e tratamento de rejeição (12).

Os corticosteróides permanecem como o grupo de drogas mais comumente usadas para indução e também para o tratamento de rejeição. Os ICN (tacrolimus e ciclosporina) são a classe de drogas fundamental na imunossupressão a longo prazo após o transplante hepático, sendo o tacrolimus a droga preferida desta classe. Na classe de drogas anti-metabólicas, usadas como segunda linha da terapia de manutenção em combinação com os ICNs, fazem parte o micofenolato (o

mais utilizado atualmente) e a azatioprina. Os inibidores mTOR são sirolimus e everolimus e os anticorpos tem como principal droga a timoglobulina (11,12,13).

O principal efeito colateral dos ICN é a nefrotoxicidade. Outros efeitos colaterais importantes do tacrolimus são hipertensão, hipercalemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, tremores e cefaleia. O micofenolato tem como principais efeitos colaterais náuseas, vômitos e diarreia, além de citopenias dose-dependente. Então, o micofenolato é usado em associação ao tacrolimus para preservar a função renal (11,12).

1.1.5 Complicações do Transplante Hepático

Várias complicações poderão ocorrer após o transplante hepático, podendo ser divididas naquelas que ocorrem em estágios precoces que são, com frequência, causadas pela complexidade cirúrgica do transplante, e nas que ocorrem em estágios mais tardios, as quais estão relacionadas à rejeição do enxerto, recorrência da doença hepática primária e manejo de condições médicas crônicas (14).

1.1.5.1 Complicações vasculares

As complicações vasculares são causas raras, porém sérias, de morbidade e mortalidade após o transplante hepático, havendo incidência de cerca de 8-15%. As complicações arteriais são as complicações vasculares mais comuns após o transplante hepático (15).

As complicações da artéria hepática após o transplante hepático representam uma importante causa de morbidade e mortalidade, incluindo a trombose da artéria hepática (THA), estenose da artéria hepática (EAH), pseudo-aneurisma e fístula arteriovenosa (16).

A trombose da artéria hepática está associada à elevada taxa de mortalidade (33%), apresenta incidência que varia de 2,5% a 15%. A detecção precoce dessa complicação quando o paciente ainda está assintomático é importante, visto que, a

revascularização pode ser tentada para salvar o enxerto. Apesar da tentativa de revascularização, a taxa de retransplante nessa situação é de ainda 53% (16,17).

A trombose da artéria hepática é dividida em duas categorias: precoce (ocorrendo em menos de 1 mês após o transplante hepático), com incidência geral de 4,4% e tardia (que ocorre mais de um mês após o transplante), cuja incidência varia entre 1 a 25%. As opções de manejo são revascularização (cirúrgica e endovascular), retransplante e observação (18).

A estenose da artéria hepática (EAH) ocorre em 2 a 13% dos transplantes de fígado. Semelhante à THA pode ser dividida em dois grupos: EAH precoce (ocorre nos primeiros 30 dias após o transplante) e EAH tardia (após 30 dias do transplante). As opções de tratamento para a EAH consistem em revascularização cirúrgica, intervenção endovascular percutânea, retransplante (18).

1.1.5.2 Complicações biliares

As complicações biliares são as complicações mais comuns após o transplante hepático, afetando 5 a 25% dos pacientes transplantados, e incluem as estenose (anastomótica ou não-anastomótica), fístula biliar, cálculos e disfunção do esfíncter de Oddi. O risco de ocorrência de uma complicação biliar é relacionado ao tipo de reconstrução biliar realizado no momento do transplante hepático. Necessitam geralmente de tratamento intervencionistas, como procedimentos percutâneos, endoscópicos e cirúrgicos (19).

As estenoses biliares são comumente complicações tardias, ocorrendo após 6 meses do transplante e geralmente são classificadas como anastomótica e não anastomótica, sua incidência varia de 5 a 15% após o transplante de fígado de doador falecido e 28-32% após transplante de doador vivo (20).

Os principais fatores de risco para complicações biliares são tubo T, anastomoses em Y de Roux, lesões de isquemia-reperusão, lesões da artéria hepática, infecção pelo citomegalovírus, incompatibilidade de grupo sanguíneo, uso

de órgão de doador falecido com parada cardíaca ou antecedentes de colangite esclerosante primária ou colangite biliar primária (20, 21).

1.1.5.3 Rejeição celular

A rejeição continua sendo uma importante causa de morbidade e perda do enxerto hepático em alguns pacientes apesar do avanço na imunossupressão atual. A rejeição pode ser hiperaguda, aguda ou crônica. A hiperaguda é muito rara, já a aguda é mais comum e ocorre frequentemente no primeiro mês após o transplante, sendo categorizada como leve, moderada ou grave de acordo com os achados na biópsia hepática, incidindo em 40-60% dos casos com 20% dos pacientes experimentando um segundo episódio (21).

Os fatores de riscos associados com a rejeição aguda são incompatibilidade HLA, receptores jovens, raça negra, tempo de isquemia fria prolongada, transplante indicado por doença autoimune, insuficiência hepática aguda ou infecção por vírus da hepatite C (VHC) (13,21).

O tratamento de escolha é a corticoterapia intravenosa, que é efetiva em 90% dos casos, porém após o uso do corticosteroide, é necessário aumento da dose dos imunossupressores (13).

A rejeição crônica atualmente ocorre em menos de 5% dos pacientes e pode ocorrer precocemente, mas em 85% dos casos acontece após 6 meses do transplante. Pode se desenvolver em receptores com episódios de rejeição aguda não controlada e ser tratada pelo aumento do imunossupressor em uso ou adição de um outro agente imunossupressor (14,21).

1.1.5.4 Infecções pós-transplante hepático

Estima-se que as infecções no pós-transplante de fígado ocorram em mais de 50% dos receptores, sendo as de causa bacteriana responsáveis pela maioria das infecções pós-transplante (até 70%), seguidas por infecção viral e fúngica. Um fator

de risco para infecção nesse cenário é fortemente relacionado ao grau de imunossupressão. Outros fatores de risco incluem MELD acima de 30 no pré-transplante, necessidade de uma segunda abordagem cirúrgica, terapia de substituição renal pós-transplante e permanência em unidade de terapia intensiva por período maior que 48 horas (22).

O primeiro mês pós-transplante é caracterizado por infecções hospitalar e pós-cirúrgicas, assim como infecções provenientes do doador. Entre 1 a 6 meses, os transplantados são suscetíveis a uma variedade de infecções oportunistas, incluindo citomegalovírus, vírus herpes simples, varicela zoster, *Aspergillus* e *Mycobacterium tuberculosis*. Após 6 meses, os pacientes são geralmente infectados com infecções mais comuns tais como *Pneumococcus*, *Legionella* e vírus respiratórios, apesar do risco de infecções oportunistas nunca ser eliminado (23).

1.1.5.5 Disfunção primária do enxerto

Disfunção primária do enxerto hepático é uma condição rara, porém ameaçadora da vida, caracterizada por insuficiência hepática aguda com elevação rápida das transaminases, produção biliar ausente, coagulopatia importante, encefalopatia e instabilidade hemodinâmica e é geralmente fatal caso não ocorra o retransplante (24,25).

1.1.6 Sobrevida dos pacientes transplantados de fígado

A sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante hepático vem aumentando progressivamente. Diversos fatores têm influência na sobrevida, entre eles os fatores relacionados ao receptor, como a gravidade das condições clínicas e presença de comorbidades como diabetes mellitus, idade avançada e obesidade. (26). Além desses fatores, aqueles diretamente relacionados ao doador também são importantes influenciadores negativos do prognóstico, como idade, alterações hemodinâmicas, tempo prolongado de isquemia fria do enxerto, infiltração gordurosa do fígado (27).

A melhora contínua na imunossupressão, nas técnicas cirúrgicas e no manejo de cuidados intensivos permitem taxas de sobrevida em 1 ano de mais de 90% e em 10 anos taxas de sobrevida até 70% em centros experientes de transplantes (28).

Nos Estados Unidos, evidenciou-se através de um estudo conduzido por Thuluvath *et al*, 2010, que a taxa de sobrevida dos pacientes transplantados foi de 88,4% em 1 ano, 73,8% em 5 anos e 60% em 10 anos (29). Em São Paulo, Nacif *et al.*, 2014, encontraram uma taxa de sobrevida de 85% em 1 ano e 60% em 5 anos (30), enquanto na Alemanha, Pfitzmann *et al*, 2007, evidenciaram taxa de sobrevida de 91,4% , 82,5% e 74,7% após 1,5 e 10 anos(28). Na Espanha, Tinoco-González *et al*, 2016, demonstraram que a sobrevida dos pacientes em 1, 5 e 10 anos foi 77%, 63,5% e 51,3%, respectivamente (31).

A maioria das mortes e retransplantes ocorre logo após o transplante de fígado, com as causas variando na dependência do momento após o procedimento. Infecções e disfunção primária do enxerto predominam no período inicial, com fatores perioperatórios responsáveis por cerca de 60% das mortes no primeiro ano após o transplante hepático. Após o período inicial, malignidades de novo e outras comorbidades tais como doenças cardiovasculares prevalecem ao lado da recorrência da doença pré-transplante tais como hepatite C e doença autoimune (32).

Apesar do Serviço de Assistência Especializada (SAE)/Unidade de Fígado e Doenças Tropicais de Rio Branco-Acre (UFDT-Acre) acompanhar cerca de 120 pacientes transplantados, os quais foram submetidos ao transplante hepático no próprio Hospital das Clínicas do Acre ou em outros centros de transplante como de São Paulo, Fortaleza ou Brasília, não se conhece os benefícios de aumento de sobrevida nesses pacientes, assim como se desconhece as principais causas de óbitos pós-transplante hepático entre os pacientes acompanhados pelo serviço especializado do Estado do Acre.

Pela escassez de trabalhos científicos que abranjam tal tema no Acre e na região Norte observa-se a necessidade de mais estudos para o esclarecimento das principais características clínicas, complicações, sobrevida e óbitos dos pacientes transplantados.

O conhecimento dos fatores que interferem na sobrevida dos pacientes transplantados de fígado é fundamental para que o serviço se reorganize no sentido de minimizar tais ocorrências e possibilitar aumento de sobrevida dos mesmos.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no serviço de referência em Rio Branco- Acre.

2.2 ESPECÍFICOS

1. Descrever o perfil clínico-laboratorial dos pacientes submetidos ao transplante hepático
2. Listar as principais complicações pós-transplante hepático
3. Avaliar se há correlação entre a gravidade dos pacientes no momento do transplante e a sobrevida dos mesmos pós-transplante;
4. Descrever as causas de óbitos pós-transplante hepático nos pacientes inseridos no estudo

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Starzl, T. E; Iwatsuki, S; Van Thiel, D. H; Gartner, J. C; Zitelli, B. J ; Malatack, J. J. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*, Sep-Oct;2(5): p.614-36,1982
2. Raia, S.; Neri, J. R.; Mies, S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*, Aug 26: p. 497, 1989
3. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbttrim3-leitura.pdf>
acesso em 12 de fevereiro de 2018.
4. Martin, P.; DiMartini, A.; Feng, S. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation. *Hepatology*, 59, pp. 1144 -65, 2014
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600 de 21 de outubro de 2009.
6. Xu, M.-M. ; Brown J, R. S. Liver Transplantation for the Referring Physician. *Clinic Liver Disease* 19, pp. 135-153, 2015
7. Mariante-Neto, G; Fleck Junior, AM; Brandão, ABM. Alocação de fígados para transplante em adultos: Vantagens e desvantagens do escore MELD. *Clin Biomed Res* 34(4): 342-346, 2014.
8. Malinchoc M; Kamath PS; Gordon FD; Peine CJ; Rank J; ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 31:864–871, 2000
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Trnasplantation. *Journal of Hepatology*, 2015
10. Freeman Jr RB; Gish RG; Harper A; Davis GL; Vierling J; Lieblein L *et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 12:S128–S136, 2006
11. Malat G; Culkin C. The ABCs of immunosuppression. A primer for primary care physicians. *Med Clin N Am* 100 p. 505–518, 2016

12. Dhanasekaran, R. Management of immunosuppression in liver transplantation. *Clin Liver Dis* 21: p. 337-353, 2017.
13. Ascha, MS; Ascha, ML; Hanouneh, IA. Management of immunosuppressant agents following liver transplantation: Less is more. *World J Hepatol* 8(3): 148-161, 2016.
14. Fenkel JM; Halegoua-DeMarzio DL Management of the Liver Transplant Recipient. Approach to Allograft Dysfunction. *Med Clin N Am* 100 p. 477–486, 2016
15. Hejazi Kenari, SK; Zimmerman, A; Eslami, M; Saidi, RF. Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. *Middle East J Dig Dis* 6 (3): 121-130, 2014.
16. Frongillo, F.; Lirosi, M.C.; Nure, E. *et al.* Diagnosis and management of hepatic artery complications after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 47: p. 2150-2155, 2016.
17. Bekker J; Ploem S; de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcomes and risk factors. *Am J Transplant*, 9, p.746–57, 2009
18. Piardi, T; Lhuair, M; Bruno, O *et al.* Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol* 8(1): 36-57, 2016.
19. Kochhar, G; Parungao, J.M.; Hanouneh, I.A. *et al.* Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 19(19): p. 2841-2846, 2013.
20. Memeo, R; Piardi, T; Sangiuolo, F *et al.* Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol* 7(29): 2890-2895, 2015.
21. Santos, O.; Marín, Juan.; Muñoz, O. *et al.* State of the art liver transplantation in adults. *Rev Col Gastroenterol* 27(1): p. 20-30, 2012.
22. Hernandez, MDP; Martin, P; Simkins, J. Infections complications after liver transplantation. *Gastroenterology & Hepatology* 11(11): 741-753, 2015.
23. Greendyke, WG; Pereira, MR. Infecções complications and vaccinations in the posttransplant population. *Med Clin N Am* 100: 587-598, 2016.

24. Uemura T; Randall HB; Sanchez EQ *et al.* Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl* 13: p.227–33, 2007
25. Deschenes, M. Early allograft dysfunction: Causes, Recognition and management. *Liver Transplantation* 19(11), suppl 2: S6-S8, 2013.
26. Junior, C. O; Sankarankutty, A. K; Oliveira, R. G; Pacheco, E. *et al.* Transplante de fígado: indicação e sobrevida. *Acta Cir. Bras.*, vol.17, suppl.3 São Paulo, 2002
27. Coelho, J.C.U; Leite, L. O; Molena, A. *et al.* Complicações biliares pós-transplante hepático. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 30(2): 127-131, 2017
28. Pfitzmann, R.; Nussler, N.; Hippler-Benscheidt, M. *et al.* Long-term results after liver transplantation. *Transplant International* 21: p. 234-246, 2008.
29. Thuluvath, P; Guidinger, M; Fung, J *et al.* Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 10: 1003-1019, 2010.
30. Nacif, L.S.; Andraus, W; Martino, R. B. *et al.* Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 27(2): 201-203, 2014.
31. Tinoco-González, J; Suárez-Artacho, G; Bernal-Bellido, C *et al.* Analysis of the first 1000 liver transplants in Virgen del Rocío Hospital. *Transplantation Proceedings*, 48: 2973-2976, 2016.
32. Song, ATW; Avelino-Silva, VI; Pecora, RAA *et al.* Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol* 20(18): 5363-5374, 2014.

CAPÍTULO II

ARTIGO

A ser submetido à Revista *Hepatology International*

ANÁLISE DA SOBREVIDA, COMPLICAÇÕES E CAUSAS DE ÓBITOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO ACRE

Danielly M. Gonçalves^{1,2}, Irenilce de S. Matos^{1,2}, Tércio Genzini³, Rita do Socorro U. da Silva^{1,2}

- 1- Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Pró-reitoria de Pós-graduação, Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre.
- 2- Serviço de Assistência Especializada-SAE, Unidade de Fígado e Doenças Tropicais, Secretaria de Estado de Saúde do Acre, Br 364 Km 02, Distrito Industrial, Rio Branco, Acre.
- 3- Grupo HEPATO, Hospital Leforte, São Paulo, São Paulo.

Email: danymoreira13@yahoo.com.br

Resumo

Objetivos: Analisar a sobrevida, identificar as complicações e as causas de óbitos em pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no serviço de referência em Rio Branco- Acre. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva com dados secundários, coletados a partir dos prontuários eletrônicos dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no Serviço de Assistência Especializada(SAE)/Unidade de Fígado e Doenças Tropicais do Acre(UFDT) do Hospital das Clínicas do Acre, cujos transplantes ocorreram entre 1996 a setembro de 2017. **Resultados:** Foram incluídos 125 pacientes transplantados, cuja média de idade foi 45,4 anos, sendo 78,6% do gênero masculino. Apenas 25 pacientes (19,8%) foram transplantados no Hospital das Clínicas do Acre, 51 (40,5%) no Hospital Bandeirantes e 23 (18,3%) no Hospital Beneficência Portuguesa, ambos em São Paulo. A média do MELD pré-transplante dos pacientes foi de 20,1 e as principais indicações para o transplante foram carcinoma hepatocelular (26,4%), cirrose hepática por hepatite B e Delta (24%) e hepatite C (24%). Detectou-se achados sugestivos de rejeição aguda em 18,4% dos pacientes, dos quais 65,2% confirmados por achados histopatológicos. Dois pacientes foram diagnosticados com rejeição crônica através de exame anatomtopatológico. A sobrevida global pós-transplante foi de 87,0% em 1 ano, 82,0% em 5 anos e 76,0% em 10 anos. **Conclusões:** A sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no Serviço de

Hepatologia do Acre apresenta bons resultados a médio e longo prazo, com taxas de complicações semelhantes às relatadas por outros centros pelo mundo.

Palavras-chave: transplante hepático, cirrose hepática, análise de sobrevida, hepatocarcinoma, hepatite B, hepatite Delta

Introdução

O transplante hepático é atualmente considerado o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença hepática avançada (1,2). Sabe-se que transplante hepático bem sucedido aumenta a sobrevida e melhora a qualidade de vida de pacientes com doença hepática avançada (3).

A experiência dos diversos grupos que realizam centenas de transplantes hepáticos pelo Brasil e pelo mundo nos últimos anos mostra resultados altamente positivos, sabendo que a sobrevida tem se tornado cada ano maior devido à superação das dificuldades técnicas, da melhoria do atendimento clínico, da melhor seleção dos pacientes, da melhora da qualidade das drogas imunossupressoras utilizadas e da experiência acumulada pelo grupo transplantador (4).

O Serviço de Assistência Especializada(SAE)/Unidade de Fígado e Doenças Tropicais (UFDT)-Acre, que funciona no Hospital das Clínicas do Acre (HCAC) acompanha pacientes transplantados, os quais foram submetidos ao transplante hepático no próprio HCAC ou em outros centros de transplante no Brasil (São Paulo, Fortaleza ou Brasília), porém não se conhece os benefícios na sobrevida desses pacientes, assim como se desconhece as principais complicações e causas de óbitos pós-transplante hepático entre os pacientes acompanhados por esse serviço em Rio Branco, Acre, Brasil. Assim, esse trabalho objetivou analisar a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático, assim como identificar as complicações e causas de óbitos nos pacientes acompanhados pelo SAE/UFDT.

Materiais e Métodos

O Estado do Acre pertence à Amazônia Ocidental brasileira, é composto por 22 municípios, tendo na capital o Hospital das Clínicas do Acre que conta com um serviço de referência para atendimento de pacientes com doenças infecciosas e transplantados de fígado (SAE/UFDT).

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo, utilizando dados coletados a partir de prontuários médicos de 125 pacientes submetidos a transplante hepático no período de 1996 até setembro de 2017 e acompanhados no SAE/UFDT do HCAC.

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos ao transplante nos seguintes hospitais: Hospital Beneficência Portuguesa (HBP) e Hospital Bandeirantes (HB) localizados no Estado de São Paulo, em Hospitais localizados em Brasília e Fortaleza, além daqueles transplantados no próprio HCAC e outros serviços. Todos os pacientes mantêm acompanhamento no SAE/UFDT.

Foram analisados os aspectos epidemiológicos como idade, gênero, Hospital no qual ocorreu o transplante, aspectos clínicos como etiologia da doença hepática, escores MELD- *Model for End-Stage Liver Disease* e CHILD-PUGH, complicações, recorrência da doença hepática de base, esquema de imunossupressão, causa do óbito, tempo de cirurgia e a utilização de hemoderivados.

Realizou-se a análise de sobrevida global dos pacientes transplantados e a correlação entre MELD, idade e presença de carcinoma hepatocelular (CHC).

Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS – Versão 23). A sobrevida foi calculada utilizando o teste de Kaplan-Meier.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Acre (UFAC) no dia 28 de março de 2017, sob o parecer número 2.081.663.

Resultados

Dos 125 pacientes incluídos no estudo, 78,6% eram do sexo masculino e a idade média foi de 45,4 anos (7 a 71 anos). O escore MELD médio foi de 20,1. As principais indicações para o transplante foram: carcinoma hepatocelular (CHC) em 27,2% dos casos, seguido por doença hepática pelos vírus da hepatite B (VHB) associado ao Delta (VHD) em 23,2%, cirrose pelo vírus da hepatite C (VHC) em 19,2% e 8,8% devido ao VHB isolado. Dos 34 pacientes com CHC, 18 pacientes (52,9%) apresentavam doença hepática por VHC, 10 pacientes (29,4%) eram portadores de VHB associado ao VHD e 04 pacientes (11,8%) apresentavam VHB. Oito pacientes (6,4%) foram submetidos a transplante hepático intervivos (Tabela 1).

Do total de pacientes transplantados, 25 (19,8%) submeteram-se ao transplante no HCAC, 51 pacientes (40,5%) no Hospital Bandeirante (HB), 23 (18,3%) no Hospital Beneficência Portuguesa (HBP), em Brasília foram transplantados 8 pacientes (6,4%) e em Fortaleza 9 pacientes (7,2%) - Tabela 1.

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas dos 125 pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no período de 1996 a setembro de 2017 no SAE/UFDT, HCAC, Rio Branco-Acre, Brasil.

Características	Gênero				Total	
	Masculino		Feminino		N	%
	n	%	n	%		
Faixa etária (anos)						
< 20	05	5,1	02	7,4	07	5,6
20-40	22	22,4	07	25,9	29	23,2
41-60	62	63,3	14	51,9	76	60,8
> 60	09	9,2	04	14,8	13	10,4
MELD						
< 15	23	23,5	08	29,6	31	24,8
15-20	26	26,5	03	11,1	29	23,2
21-30	19	19,4	05	18,5	24	19,2
> 30	11	11,2	05	18,5	16	12,8
Ignorado	19	19,4	06	22,2	25	20,0
Child-Pugh						
A	11	11,2	03	11,1	14	11,2
B	19	19,4	04	14,8	23	18,4
C	17	17,3	06	22,2	23	18,4
Ignorado	51	52,1	14	51,9	65	52,0
Etiologia						
VHB	07	7,1	04	14,8	11	8,8
VHC	22	22,4	02	7,4	24	19,2
VHB+VHD	23	23,5	06	22,2	29	23,2
VHB+VHC	02	2,0	00	0,0	02	1,6
VHC+ Álcool	06	6,1	00	0,0	06	4,8
Autoimune	02	2,0	04	14,8	06	4,8
Álcool	07	7,1	00	0,0	07	5,6
CHC	26	26,5	08	29,6	34	27,2
Outras	03	3,0	03	11,1	06	4,8
Local do transplante						
HBP-São Paulo	19	19,4	04	14,8	23	18,4
HB-São Paulo	41	41,8	10	37,0	51	40,8
HCAC-Acre	20	20,4	05	18,5	25	20,0
Brasília	04	4,1	04	14,8	08	6,4
Fortaleza	07	7,1	02	7,4	09	7,2
Outros	07	7,1	02	7,4	09	7,2

VHB – Vírus da hepatite B; VHC – Vírus da hepatite C; VHD – Vírus da hepatite D; CHC – Carcinoma hepatocelular; HBP – Hospital da Beneficência Portuguesa; HB – Hospital Bandeirante; HCAC – Hospital das Clínicas do Acre.

Do total de pacientes avaliados, 6,4% (8/125) foram submetidos a transplantes intervivos, com 50% (4/8) destes tendo evoluído ao óbito. A cirrose hepática por VHC foi responsável por 62,5% (5/8) dos transplantes intervivos (com dois deles associados ao álcool) e o CHC responsável por 37,5% (3/8).

Dos 34 pacientes com CHC, 18 pacientes (52,9%) apresentavam infecção isolada pelo VHC e 16 pacientes (47,1) eram portadores do VHB, dentre os quais 10 (29,4%) possuíam associação do VHB com o VHD. – Tabela 2

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes transplantados segundo a etiologia da cirrose hepática e a presença de Carcinoma Hepatocelular (CHC), 1996 a setembro de 2017, SAE/UFD/HCAC, Rio Branco-Acre, Brasil.

Etiologia da CH	Carcinoma Hepatocelular				Total	
	Presente		Ausente		N	%
	n	%	n	%		
VHB	04	11,7	10	10,9	14	11,2
VHB + VHD	10	29,4	29	31,9	39	31,2
VHB + VHC	01	2,9	02	2,2	03	2,4
VHB + VHD + VHC	01	2,9	00	0,0	01	0,8
VHC	18	52,9	31	34,1	49	39,2
Álcool	00	0,0	06	6,6	06	4,8
Doença autoimune	00	0,0	06	6,6	06	4,8
Outras	00	0,0	07	7,7	07	5,6
Total	34	27,2	91	72,8	125	100,0

VHB – Vírus da hepatite B; VHC – Vírus da hepatite C; VHD – Vírus da hepatite D; CHC – Carcinoma hepatocelular; HBP – Hospital da Beneficência Portuguesa; HB – Hospital Bandeirante; HCAC – Hospital das Clínicas do Acre.

O tempo cirúrgico médio foi de 6h 44min, havendo transfusão de concentrado de hemácias durante a realização da cirurgia de transplante hepático em 31,2% (39/125), 16% receberam concentrado de plaquetas, 11,2% plasma fresco congelado e 7,2% de crioprecipitado.

Quanto ao esquema de imunossupressão usado, o tacrolimus foi o imunossupressor mais utilizado, sendo que 25,4% (30/118) dos pacientes utilizavam de forma isolada, 56,8% (67/118) em associação com o micofenolato. A ciclosporina foi utilizada em associação com o micofenolato em 5,1% (6/118) dos casos e 3,4% (4/118) foi a associação de tacrolimus, micofenolato e prednisona. Outros esquemas de imunossupressão foram utilizados em 9,3% (11/118) dos casos. Sete pacientes não chegaram a utilizar nenhum esquema imunossupressor além da metilprednisolona porque foram a óbito nos primeiros dias pós-transplante hepático.

Dezesseis pacientes (12,8%) apresentaram complicações biliares, todas em pacientes do gênero masculino, sendo necessária a colocação de prótese biliar em 56,2% (9/16) e cirurgia bílio-digestiva em 25,0% (4/16) dos pacientes. A trombose da artéria hepática ocorreu em 7 (5,6%) pacientes. A complicação biliar foi observada em 15,7% (8/51) dos pacientes submetidos ao transplante no Hospital Bandeirantes, em 13,0% (3/23) dos pacientes transplantados no Hospital da Beneficência Portuguesa (HBP) e em 4,0% (1/25) dos que transplantaram no Hospital das Clínicas do Acre-HCAC (Tabela 3).

A trombose da artéria hepática ocorreu em 6 pacientes (4,8%), sendo necessário retransplante em um paciente e metade dos pacientes evoluíram para o óbito. Quando analisado o local de transplante e a presença de complicação arterial, verificou-se que 3,9% (2/51) dos pacientes transplantados no HB, 4,0% (1/25) dos pacientes do HCAC e 4,3% (1/23) dos pacientes do HBP apresentaram essa complicação (Tabela 3).

A rejeição celular aguda ocorreu em 23 pacientes (18,4%), sendo 15 pacientes (65,2%) confirmados por achados histopatológicos. Quatro pacientes (17,4%) tiveram mais de um episódio de rejeição e 16 pacientes (69,6%) foram tratados com pulsoterapia com metilprednisolona. Os demais necessitaram apenas de ajustes nas doses dos imunossupressores. Dos pacientes que apresentaram algum episódio de rejeição aguda, 15 pacientes foram transplantados no HB (29,4% dos 51 pacientes), 3 pacientes do HBP e 02 pacientes do HCAC (Tabela 3).

Quanto à rejeição crônica, dois pacientes (1,6%) tiveram esse diagnóstico confirmado através dos achados histopatológicos (Tabela 3), um deles foi transplantado no HBP e o outro no Hospital Osvaldo Cruz (São Paulo) - Tabela 3.

Tabela 3 - MELD e complicações pós-transplante hepático em pacientes acompanhados pelo SAE/UFDT-HCAC, 1996 a setembro de 2017, Rio Branco-Acre, Brasil.

MELD/ Complicações	Hospital do Transplante						Total n (%)
	HBP	HB	HCAC	Brasília	Fortaleza	Outros	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
MELD							
<15	01(4,3)	13(25,5)	09(36,0)	05(62,5)	02(22,2)	01(11,1)	31(24,8)
15-20	04(17,4)	10(19,6)	11(44,0)	01(12,5)	02(22,2)	01(11,1)	29(23,2)
21-30	01(4,3)	11(21,6)	05(20,0)	02(25,0)	05(55,6)	00(0,0)	24(19,2)
> 30	01(4,3)	15(29,4)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	16(12,8)
Ignorado	16(69,6)	2(3,9)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	07(77,8)	25(20,0)
Complicações na artéria hepática							
Sim	01(4,3)	02(3,9)	01(4,0)	00(0,0)	00(0,0)	02(22,2)	06(4,8)
Não	11(47,8)	49(96,1)	24(96,0)	08(100,0)	01(11,1)	02(22,2)	95(76,0)
Ignorado	11(47,8)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	08(88,9)	05(55,6)	24(19,2)
Rejeição aguda							
Sim	03(13,0)	15(29,4)	02(8,0)	01(12,5)	00(0,0)	02(22,2)	23(18,4)
Não	10(43,5)	36(70,6)	23(92,0)	07(87,5)	02(22,2)	02(22,2)	80(64,0)
Ignorado	10(43,5)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	07(77,8)	05(55,6)	22(17,6)
Rejeição crônica							
Sim	01(4,3)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	01(11,1)	02(1,6)
Não	12(52,2)	51(100,0)	25(100,0)	08(100,0)	02(22,2)	03(33,3)	101(80,8)
Ignorado	10(43,5)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	07(77,8)	05(55,6)	22(17,6)
Complicação Biliar							
Sim	03(13,0)	08(15,7)	01(4,0)	00(0,0)	02(22,2)	02(22,2)	16(12,8)
Não	12(52,2)	43(84,3)	24(96,0)	08(100,0)	01(11,1)	03(33,3)	91(72,8)
Ignorado	08(34,8)	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	06(66,7)	04(44,4)	18(14,4)
Óbito							
Sim	05(21,7)	12(23,5)	02(8,0)	00(0,0)	01(11,1)	02(22,2)	22(17,6)
Não	15(65,2)	38(74,5)	23(92,0)	07(87,5)	08(88,9)	06(66,7)	97(77,6)
Ignorado	03(13,1)	01(2,0)	00(0,0)	01(12,5)	00(0,0)	01(11,1)	06(4,8)

HBP – Hospital Beneficência Portuguesa; HB – Hospital Bandeirante; HCAC – Hospital das Clínicas do Acre

A estimativa de tempo de sobrevivência em anos dos pacientes acompanhados foi de 15,5 anos. A sobrevida global foi de 87,0% em 1 ano pós- transplante, 82,0% em 5 anos e 76% em 10 anos (Gráfico 1).

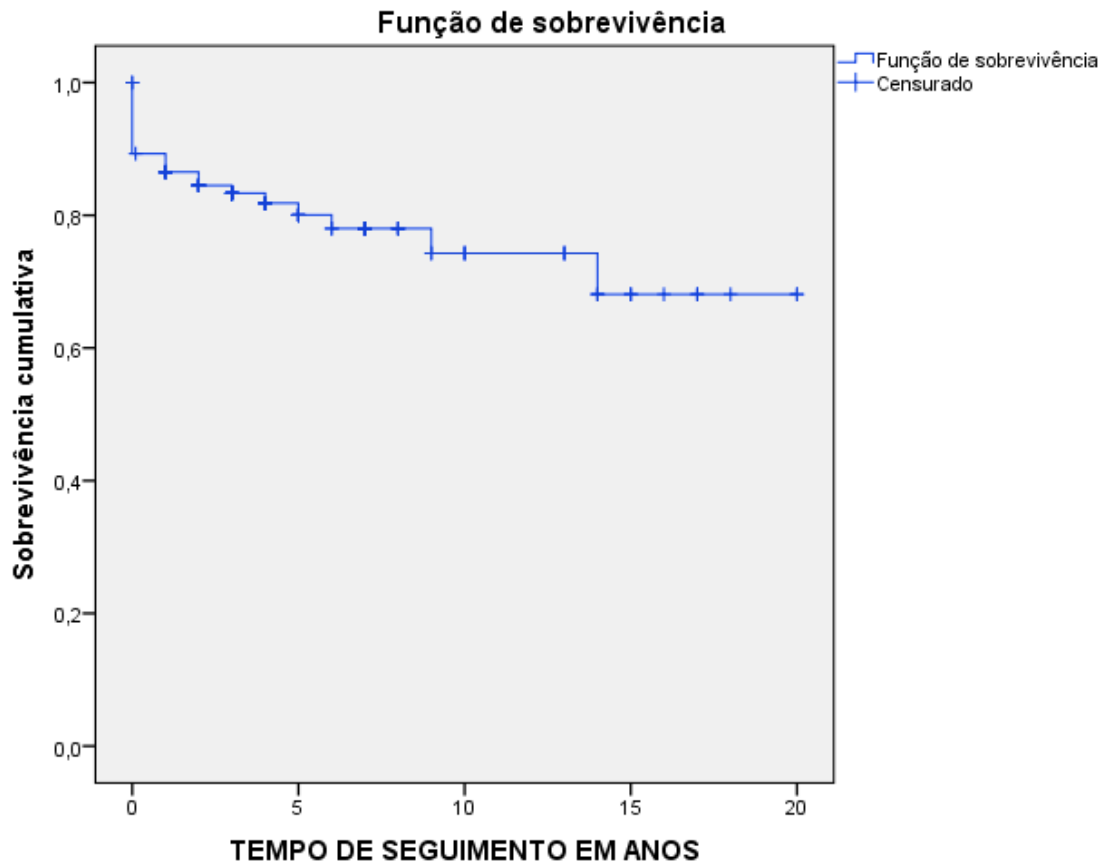


Gráfico 1 - Sobrevida global dos 125 pacientes submetidos ao transplante hepático acompanhados no SAE/UFDT-HCAC, 1996 a setembro de 2017, Rio Branco-Acre, Brasil.

As curvas de Kaplan-Meier do Gráfico 2 apresentam a sobrevida cumulativa dos pacientes portadores de hepatocarcinoma (CHC) e não portadores de CHC. A taxa de sobrevida dos pacientes com CHC foi de 90% em 1 ano, 86% em 3 anos e de 80% em 5 anos, semelhante à sobrevida dos não portadores de CHC que foi de 86% em 1 ano, 84% em 3 anos e 82% em 5 anos (Gráfico 2).

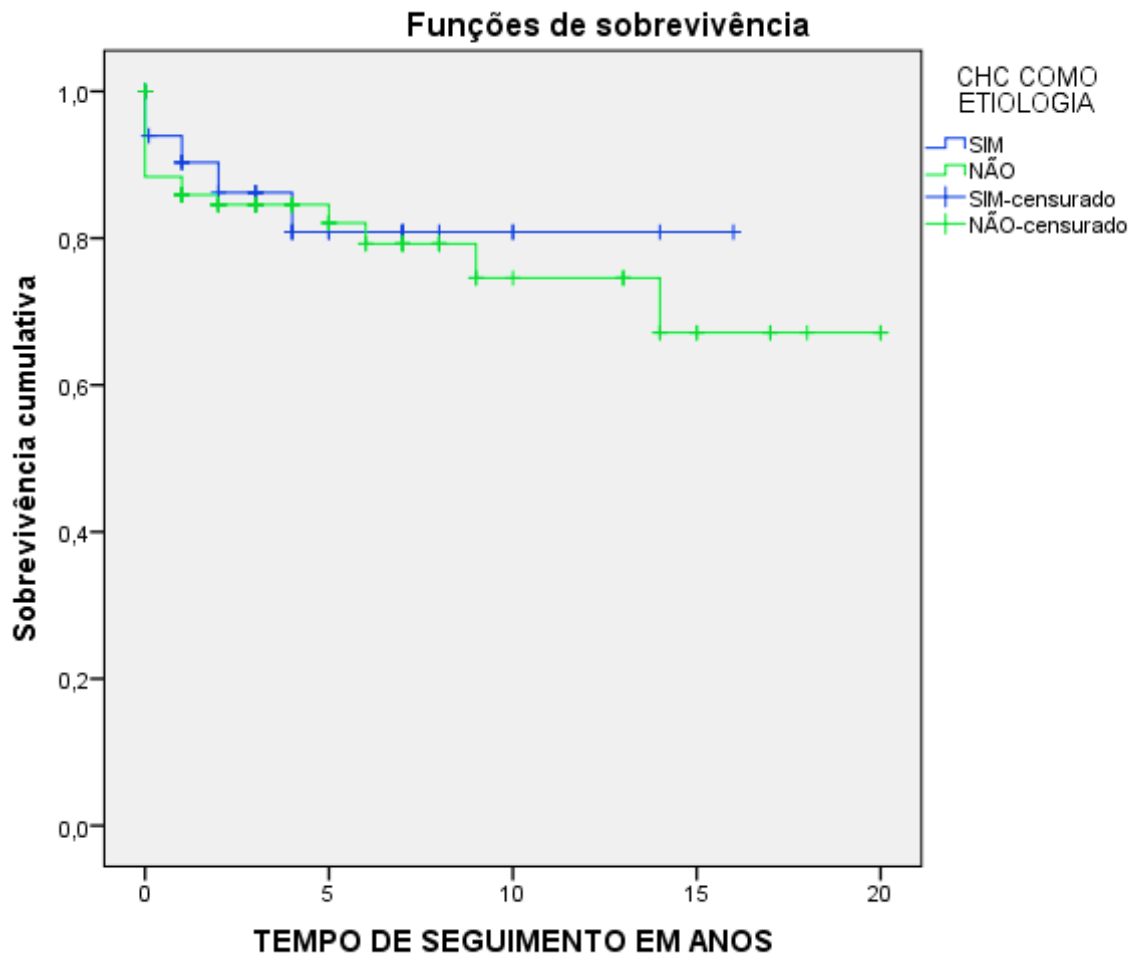


Gráfico 2 - Sobrevida dos pacientes relacionada à presença de CHC no momento do transplante hepático, 1996 a setembro de 2017, SAE/UFDT- Rio Branco-Acre, Brasil.

Vinte dois pacientes (17,6%) foram a óbito, sendo que 27,3% deles morreram nos primeiros 15 dias após o transplante. Dos 22 pacientes que foram a óbito, 12 (54,5) transplantaram no HB em São Paulo e 2 pacientes (9,1%) no HCAC. A principal causa de óbito foi a sepse em 18,2% dos casos, seguida por hemorragia em 13,6% dos casos. As outras causas de óbito foram distúrbio metabólico (9,1%), trauma (4,5%), morte encefálica (4,5%), choque hipovolêmico (4,5%). Em 45,6% dos casos não havia o registro da causa do óbito e em 6 pacientes (4,8%) não foi possível avaliar com relação ao desfecho óbito.

Os pacientes que transplantaram com MELD acima da média (20,1) apresentaram uma mortalidade menor que os pacientes com MELD abaixo da média – Gráfico 3.

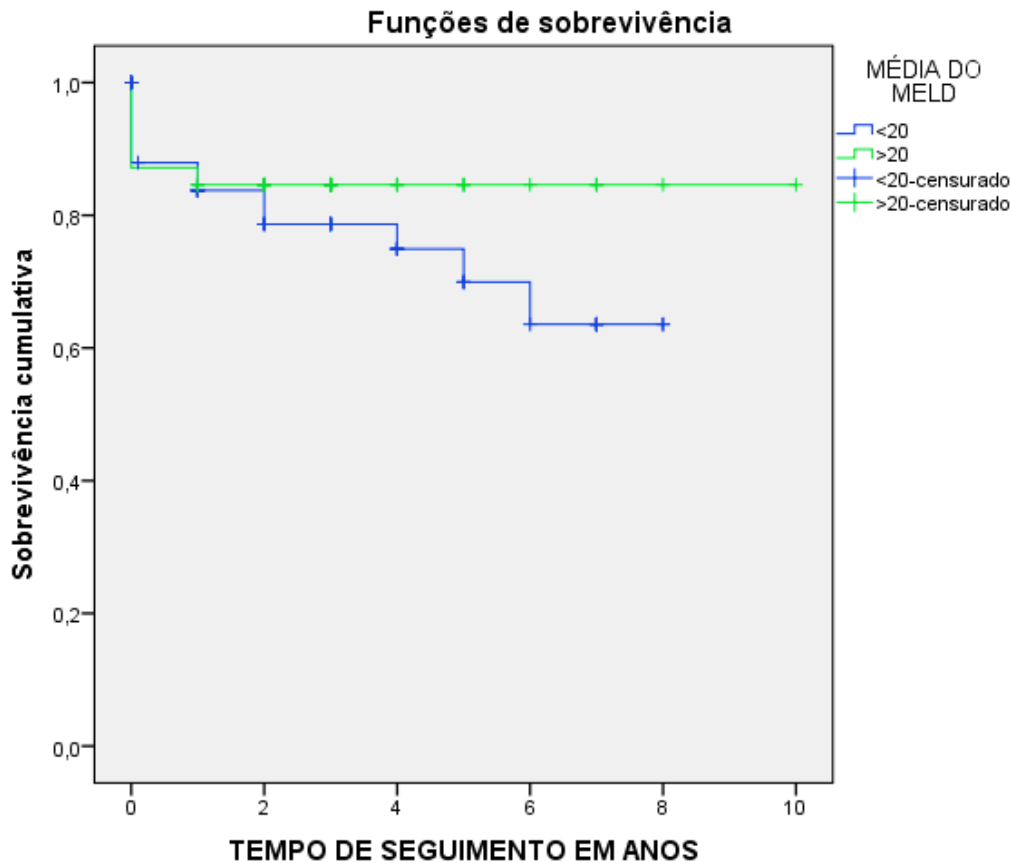


Gráfico 3 – Sobrevida dos pacientes transplantados relacionada ao MELD no momento do transplante hepático, SAE/UFDT- HCAC, 1996 a setembro de 2017, Rio Branco-Acre, Brasil.

Os pacientes com idade acima da média de 45,4 anos apresentaram uma taxa de sobrevida diminuída quando comparado aos pacientes com idade igual ou menor que 45,4 anos, com estimativa de 11 anos para os pacientes com idade acima da média contra 17 anos para os com idade menor que a média de 45,4 anos.

Discussão

A literatura afirma que o transplante de fígado é atualmente a melhor alternativa para o tratamento da doença hepática em estágio final e alterou a história da doença hepática avançada (5). O SAE/UFDT – HCAC acompanha os pacientes transplantados de fígado há 21 anos, porém nunca houve análise da sobrevida de tais pacientes, o que denota a importância prática dos resultados obtidos nesse trabalho.

Neste estudo, a taxa de sobrevida global em 1 ano, 5 anos e 10 anos foi de 87%, 82% e 76%, respectivamente, similares as encontradas por Pfitzmann *et al*, na Alemanha (2008), de 91,4% , 82,5% e 74,7% após 1, 5 e 10 anos(6) e às taxas de sobrevida encontrada no estudo de Pischke *et al* (2017), na Alemanha, que foi de 78% em 1 ano, 74% em 5 anos e 64% em 10 anos (7). Nos Estados Unidos, Roberts *et al* (2004) também

encontraram dados muito semelhantes aos encontrados neste estudo, pois observaram uma taxa de sobrevida de 83% em 1 ano, 70,2 % em 5 anos (8). Na Espanha, Tinoco-González *et al* (2016), demonstraram que a sobrevida dos pacientes em 1, 5 e 10 anos foi 77%, 63,5% e 51,3%, respectivamente (2). Isso é relevante, visto que no Brasil, apesar de haver grandes limitações financeiras no sistema público de saúde, grandes disparidades geográficas, os resultados de análise de sobrevida dos transplantados de fígado são semelhantes aos encontrados em países desenvolvidos.

A taxa de sobrevida dos pacientes com CHC acompanhados no SAE-Acre foi de 90% em 1 ano, 86% em 3 anos e de 80% em 5 anos. Sá *et al* (2016) encontraram sobrevida em 1 ano de 84,1% e em 5 anos de 72,7% (9). Os dados são corroborados com estudos que evidenciam que após a implantação do MELD, o transplante hepático em portadores de CHC apresenta uma boa expectativa de vida, com sobrevida semelhante aos não portadores de CHC (10).

Os pacientes com MELD abaixo de 20 tiveram uma maior mortalidade que os pacientes com MELD maior que 20 nesse estudo no Acre. Os dados de mortalidade encontrados em pacientes com MELD abaixo de 20 no presente estudo podem estar relacionados ao elevado percentual de pacientes nesse grupo, que foram submetidos a transplantes intervivos e dentre os quais 50,0% (4/8) evoluíram para o óbito, contribuindo com a piora na análise da sobrevida do grupo com MELD abaixo de 20.

A indicação mais comum para o transplante hepático nos pacientes incluídos no estudo foi o CHC (27,2%) seguido da cirrose hepática por VHB associado ao VHD (23,2%). Nacif *et al* (2014), em São Paulo, demonstraram que a principal indicação de TH foi a cirrose por VHC (11). Segundo Sá *et al* (2016), em São Paulo, a proporção de transplante de fígado devido ao CHC está em torno de 33% do total de TH (9). Esse fato pode ser observado após a introdução do MELD no sistema de alocação de órgãos, ocorrendo um aumento no número de transplantes nos portadores de CHC (10), visto que, tais pacientes recebem uma pontuação extra após serem listados como situação especial. A associação do VHB e VHD como segunda causa mais frequente para o transplante hepático no Acre se deve principalmente à elevada prevalência de tais vírus na Amazônia Ocidental, conforme demonstrado por vários autores (12, 13, 14).

As principais causas de morte ocorridas nos pacientes acompanhados no Acre foram sepse e hemorragia, responsáveis por 31,8% dos óbitos, achados bem semelhantes aos de Santos *et al* (2015), os quais encontraram cerca de 40% de óbitos por essas causas (15).

As complicações vasculares ocorreram em 4,8% dos pacientes transplantados e elas consistiram em trombose da artéria hepática, sendo que metade desses pacientes evoluiu a óbito. A frequência de tal complicação foi muito semelhante à detectada por Frongillo *et al* (2016) que evidenciaram a trombose da artéria hepática ocorrendo em 3,1% dos pacientes (16). Tinoco-González *et al* (2016) evidenciaram 4,1% de trombose da artéria hepática (2). Porcentagem semelhante aquela descrita por Santos *et al* (2015) que foi de 3,7% dos pacientes (15).

Uma incidência global de 10-40% de complicações biliares no seguimento pós-transplante é observada, sendo uma das complicações mais comuns (17). Nos pacientes estudados detectou-se que 12,8% apresentaram complicações biliares, semelhante ao observado no estudo de Kaltenborn *et al* (2017), no qual 1607 transplantes realizados durante 30 anos fora analisados e 14,1% dos pacientes apresentaram tal complicação (18) e no estudo de Gámán *et al*, 2013, na Hungria, encontrou complicação biliar em 28% dos 471 pacientes estudados (19), sendo consistente com as estatísticas mundiais acima descrita.

A rejeição celular aguda ocorreu em 18,4% dos pacientes desse estudo e a rejeição celular crônica em 1,6% dos pacientes, índices bem abaixo daqueles relatados por Pfitzmann *et al* (2008), na Alemanha, para rejeição celular aguda que foi cerca de 41% e 3,5% de rejeição celular crônica. (6)

A maioria dos dados encontrados nessa pesquisa é semelhante ou até melhor daqueles encontrados por outros autores (6,7,8,9,10,11), o que demonstra que o transplante hepático é realizado por uma equipe experiente, bem capacitada, fatores fundamentais tanto para a correta indicação do transplante quanto para o seguimento no pós-transplante.

Referência Bibliográfica

1. Garcia J.H.P; Mesquita, D.F.G; Coelho, G.R; Feitosa Neto, B.A; Nogueira, E.A; Silva Filho, A.C.S; Vasconcelos, J.B.M . Results from a liver transplantation in Northeastern Brazil that performed more than 100 transplants in 2011. Transplantation Proceedings 46: 1803-1806, 2014.
2. Tinoco-González, J; Suárez-Artacho, G; Bernal-Bellido, C *et al*. Analysis of the first 1000 liver transplants in Virgen del Rocío Hospital. Transplantation Proceedings, 48: 2973-2976, 2016.
3. Duffy, J.P; Kao, K; Ko, C.Y; Farmer, D.G; McDiarmid, S.V; Hong, J.C *et al*. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. Ann Surg 252: 652-661,2010.
4. Kuramitsu, K.; Fukumoto, T.; Iwasaki, T. *et al*. Long –term complications after liver transplantation. Transplantation Proceedings 46: p. 797-803, 2014.
5. Merion, R.M.; Schaubert, D.E.; Dykstra, D.M. *et al*. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant 5: 307-313, 2005.
6. Pfitzmann, R.; Nussler, N.; Hippler-Benscheidt, M. *et al*. Long-term results after liver transplantation. Transplant International 21: p. 234-246, 2008.
7. Pischke, S.; Lege, M.C.; Von Wulffen, M. *et al*. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. World J Hepatol 9(8): 427-435, 2017.
8. Roberts, MS; Angus, DC; Bryce, CL; Valenta, Z and Weissfeld, L. Survival after liver transplantation in the United States: A disease-specific analysis of the UNOS database. Liver Transplantation 10 (7): 886-897, 2004.

9. Sá, G.P.D.; Vicentine, F.P.P.; Salzedas-Netto, A.A. *et al.* O transplante hepático por hepatocarcinoma na era MELD em São Paulo: Análise de 414 casos transplantados pelo critério de Milão/ Brasil. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 29(4): 240-245, 2016.
10. Freitas, A.C.T.; Shiguihara, R.S.; Monteiro, R.T. *et al.* Estudo comparativo em pacientes cirróticos portadores e não portadores de carcinoma hepatocelular submetidos ao transplante hepático: análise do MELD, do tempo em lista de espera e da sobrevida. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 29(1): 21-25, 2016.
11. Nacif, L.S.; Andraus, W.; Martino, R. B. *et al.* Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 27(2): 201-203, 2014.
12. Viana, S.; Paraná, R.; Moreira, R.C. *et al.* High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 73 (4): p. 808-814, 2005.
13. Braga, W.S.M.; Castilho, M.C.; Borges, F.G. *et al.* Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon – far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 45(6): p. 691-695, 2012.
14. Tavares-Neto, J.; Almeida, D.; Soares, M.C. *et al.* Seroprevalence of hepatitis B e C in the Western Brazilian Amazon Region (Rio Branco, Acre): A pilot study carried out during a hepatitis B vaccination program. *The Brazilian Journal of Infections Diseases*, 8(2): p. 133-139, 2004.
15. Santos, O.; Londoño, M.; Marín, J. *et al.* An experience of liver transplantation in Latin America: a medical center in Colombia. *Colombia Medica* 46(1): 8-13, 2015.
16. Frongillo, F.; Lirosi, M.C.; Nure, E. *et al.* Diagnosis and management of hepatic artery complications after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 47: p. 2150-2155, 2016.
17. Karimian N., Westerkamp A.C.; Porte, R.J. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 19: 209-216, 2014.
18. Kaltenborn, A.; Gutcke, A.; Gwiasda, J. *et al.* Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors. *World J Hepatol* 9(3): 147-154, 2017.
19. Gámán, G; Gelley, F; Doros, A *et al.* Biliary complications after orthotopic liver transplantation: The Hungarian experience. *Transplantation Proceedings* 45: 3695-3697, 2013.

CONCLUSÃO

A taxa de sobrevida global dos pacientes submetidos a transplante hepático foi de 87% em 1 ano, 82% em 5 anos e 76% em 10 anos.

A taxa de sobrevida dos pacientes com CHC foi de 90% em 1 ano, 86% em 3 anos e de 80% em 5 anos, semelhante a dos pacientes sem CHC que foi de 86% em 1 ano, 84% em 3 anos e 82% em 5 anos.

As complicações mais frequentes do transplante hepático foram rejeição celular aguda e complicação biliar.

Infeção e hemorragia foram as principais causas de óbito, apesar de que quase metade dos óbitos não foi possível caracterizar a causa.

As indicações mais frequentes para o transplante foram o Carcinoma Hepatocelular e a cirrose por vírus B associado com Delta.

Os pacientes com MELD maior que 20 apresentaram uma menor mortalidade em relação aos que transplantaram com MELD menor que 20.

ANEXO I

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA SOBREVIDA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM RIO BRANCO ACRE

Pesquisador: DANIELLY MOREIRA GONÇALVES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60936916.9.0000.5010

Instituição Proponente: Universidade Federal do Acre- UFAC

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Acre- UFAC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:

1.987.636

Apresentação do Projeto:

Trata-se da segunda análise do protocolo de pesquisa. A pesquisa é vinculada ao Programa de Pós-Graduação, Curso de Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, da Universidade Federal do Acre, que tem por objeto a sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante hepático. O estudo é caracterizado como Observacional/Coorte Retrospectiva. A população do estudo é composta por "pacientes submetidos a transplante hepático" atendidos na Unidade de Fígado e Doenças Tropicais do Hospital das Clínicas do Acre. A amostra é constituída por 240 participantes. A

pesquisa será realizada através de coleta de dados dos prontuários dos pacientes com transplante hepático, que "foram ou não submetidos ao transplante no referido serviço". A análise de sobrevida será realizada pelos métodos de Kaplan-Meier e de Cox. As variáveis utilizadas serão relacionadas ao doador, ao receptor e ao procedimento cirúrgico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

"Analisar a sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático acompanhados no serviço de referência em Rio Branco – Acre".

Objetivos Secundários:

- 1- "Categorizar o score de gravidade dos pacientes no momento do transplante segundo o MELD e ChildPugh".
- 2- "Listar as principais complicações pós-transplante hepático".
- 3- "Avaliar se há correlação entre a gravidade dos pacientes no momento do transplante e a sobrevida dosmesmos pós-transplante".
- 4- "Correlacionar o grau de adesão ao tratamento imunossupressor e a ocorrência de rejeição (aguda oucrônica)".
- 5- "Descrever as causas de óbitos pós-transplante hepático nos pacientes inseridos no estudo".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos explicitados no protocolo são: "...extravio de documentos ou informações pessoais". As providências e cautelas a serem empregadas pelos pesquisadores para evitar e/ou reduzir os riscos da pesquisa são: "...maior cuidado do pesquisador na coleta e armazenamento dos dados". Os riscos e benefícios foram devidamente mencionados nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e no Termo de Assentimento, portanto, no que se refere aos riscos, o protocolo de pesquisa está em consonância com os itens II.22 e V da Resolução CNS Nº 466/2012, uma vez que expõe os riscos aos quais os participantes estão submetidos.

Benefícios:

Os pesquisadores informaram que a pesquisa terá benefícios indiretos aos participantes, como "...o conhecimento dos fatores que interferem na sobrevida dos pacientes transplantados de fígado é fundamental para que o serviço se reorganize no sentido de minimizar tais ocorrências e possibilitar

aumento de sobrevivência dos mesmos". Dessa forma, os itens II.4; III.2-n e V da mesma Resolução também foram contemplados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa proposta pelas pesquisadoras apresenta relevância científica e social.

A metodologia descrita apresenta-se adequada aos objetivos propostos, assim como o delineamento do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto (FR): os campos da FR estão preenchidos adequadamente, todas as assinaturas dos responsáveis estão apostas e as datas estão informadas corretamente atendendo a Resolução CNS nº 340/2004 e a Norma Operacional CNS Nº 001/2013.

2. Projeto de Pesquisa. Projeto Detalhado apresenta os mesmos itens apresentados na Informações Básicas do Projeto. O projeto de pesquisa contém os elementos textuais como: Introdução (justificativa e pergunta de pesquisa), Objetivos, Metodologia, Resultados esperados, Orçamento e Cronograma de execução. Tais elementos atendem aos requisitos exigidos para uma pesquisa científica. 2.1 Hipótese: "O transplante hepático prolonga em pelo menos 5 anos a vida do paciente com doença hepática severa". A hipótese apresentada é clara e concisa.

3. TCLE: Os Pesquisadores solicitaram a dispensa de TCLE alegando que "... A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos, e v) em alguns casos, os pacientes já vieram a óbito, com difícil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital". Vale destacar que a Resolução CNS 466/12 no item IV.8 determina que "Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [...], a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento". Portanto, no caso aqui apresentado, fica exposta a dificuldade de obtenção do TCLE e, neste sentido, o CEP aprova a

dispensa de apresentação do TCLE. 4. Instrumentos de Coleta de dados. Foi apresentado como instrumento de coleta de dados um formulário que inclui dados do receptor, dados do intra-operatório e dados do doador.

5. Termo de Autorização da Instituição Coparticipante para realização da pesquisa e autorização para acesso aos prontuários. Formulário devidamente preenchido em papel timbrado da Instituição, assinado e carimbado pela Superintendente do Hospital das Clínicas e Chefe do SAE. Todos os nomes dos membros do projeto estavam incluídos nas Cartas de Autorização.

6. Todas as Declarações Obrigatórias (Declaração de que a coleta de dados não foi iniciada e Declaração do uso de dados e informações somente para fins de pesquisa foram apresentadas e seguiram os modelos propostos pelo CEP estão e em conformidade com a Resolução 466/2012. Vale ressaltar que, o título do projeto de pesquisa e os objetivos estavam igualmente mencionados em todos os documentos apresentados neste protocolo, bem como o nome de todos os colaboradores da pesquisa, não ocorrendo divergência nos documentos apresentados.

Recomendações:

Atualizar o cronograma das etapas/atividades da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que no Protocolo de Pesquisa constam todos os Termos de Apresentação Obrigatória, os quais estão elaborados e/ou preenchidos adequadamente, atendendo as exigências estabelecidas na Resolução CNS Nº 466/2012, conclui-se pela emissão de Parecer favorável à realização da Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP/UFAC informa que:

1. Esta pesquisa não poderá ser descontinuada pelo pesquisador responsável, sem justificativa previamente aceita pelo CEP, sob pena de ser desconsiderada antiética, conforme estabelece a Resolução CNS nº 466/2012, X.3-4.

2. Em conformidade com as diretrizes estabelecidas na Resolução CNS nº 466/2012, XI.2, d; o pesquisador responsável deve apresentar relatórios parcial e final ao CEP. O relatório parcial deve ser apresentado após coleta de dados, “demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento” (Resolução CNS nº 466/2012, II.20) e o Relatório Final deverá ser apresentado “após encerramento da pesquisa, totalizando os resultados ((Resolução CNS nº 466/2012 , II.19).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_775219.pdf	14/12/2016 21:43:03		Aceito
Cronograma	cronograma.docx	14/12/2016 21:40:10	DANIELLY MOREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	respostaaoccep.docx	14/12/2016 21:38:17	DANIELLY MOREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	14/12/2016 21:35:23	DANIELLY MOREIRA GONÇALVES	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.docx	14/12/2016	DANIELLY	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.docx	21:29:51	GONÇALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Doc8dadosnaocoletados.docx	25/08/2016 23:01:07	DANIELLY MOREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Doc7prontuarios.docx	25/08/2016 22:59:24	DANIELLY MOREIRA GONÇALVES	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	25/08/2016 22:57:38	DANIELLY MOREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Doc5pesquisadores.docx	25/08/2016 22:49:35	DANIELLY MOREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Doc4autorizacao.docx	25/08/2016 22:47:36	DANIELLY MOREIRA GONÇALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Doc3isencao.docx	25/08/2016 22:45:05	DANIELLY MOREIRA GONÇALVES	Aceito

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO BRANCO, 28 de Março de 2017

Assinado por:

Luciete Basto de Andrade Albuquerque

(Coordenador)

