

# Indicações e resultados do retransplante hepático em três centros médicos

## *Indications and outcomes of liver retransplantation in three medical centers*

WAGNER AUGUSTO SCHIEL<sup>1</sup> ; JULIO CEZAR UILI COELHO ECBC-PR<sup>1,2</sup> ; ANDRE LUIS CONDE WATANABE TCBC-DF<sup>3</sup> ; MARCO AURÉLIO RAEDER DA COSTA<sup>1,2</sup> ; ALCINDO PISSAIA JÚNIOR<sup>2</sup> .

### R E S U M O

**Introdução:** retransplante é o único tratamento viável para pacientes com perda irreversível do enxerto. O objetivo deste estudo foi analisar as indicações e resultados do retransplante hepático em três centros médicos. **Métodos:** foram incluídos no estudo 66 pacientes submetidos a retransplante hepático no período de setembro de 1991 a dezembro de 2021. Foi realizada uma análise retrospectiva avaliando dados demográficos, clínicos, diagnóstico primário dos pacientes, indicações e intervalo de tempo para retransplante, complicações e sobrevida do paciente. **Resultados:** de um total de 1.293 transplantes primários de fígado realizados, 70 necessitaram de um ou mais retransplantes de fígado. A principal indicação de transplante primário foi cirrose por hepatite C (21,2%). A trombose da artéria hepática foi a principal causa de retransplante (60,6%), sendo que quase metade (46,9%) dos retransplantes ocorreu dentro de 30 dias do procedimento inicial. O tempo médio de sobrevivência após retransplante de fígado foi de 89,1 meses, com intervalo de confiança de 54 a 124,2. A taxa de sobrevivência de 1,5 e 10 anos após o retransplante de fígado foi de 48,4%, 38% e 30,1%, respectivamente. Gênero masculino, disfunção primária do enxerto como causa de retransplante, tempo operatório prolongado e maior MELD foram associados a maior mortalidade. **Conclusão:** as taxas de mortalidade e morbidade operatórias do retransplante hepático são superiores às do primeiro transplante. Sexo masculino, disfunção primária do enxerto, tempo operatório prolongado e maior MELD foram associados a desfechos menos favoráveis.

**Palavras-chave:** Transplante. Transplante de Fígado. Rejeição de Enxerto. Cirrose Hepática.

### INTRODUÇÃO

A pesar dos avanços significativos na técnica cirúrgica, manejo do paciente e protocolos imunossupressores, a perda do enxerto ocorre em 5 a 20% dos receptores de transplante hepático<sup>1-4</sup>. O retransplante hepático (re-TH) representa a única opção de tratamento eficaz para pacientes que sofrem perda do enxerto após o transplante primário de fígado (TH). As indicações de re-TH incluem complicações vasculares, infarto do enxerto, rejeição aguda e crônica, não função primária, recidiva da doença hepática primária, entre outras<sup>1,2</sup>.

Sendo um grande desafio técnico e cirúrgico, o retransplante hepático também apresenta preocupações éticas, sociais e clínicas devido ao seu resultado significativamente pior quando comparado ao primeiro transplante<sup>3-5</sup>. Considerando a crescente escassez de doadores de órgãos, a decisão pelo re-TH pode ser difícil devido aos resultados inferiores quando comparados à

alocação do órgão para outro paciente que receberia o primeiro transplante. Um aspecto adicional diz respeito ao uso crescente de enxertos marginais. Isso também poderia aumentar a perda do enxerto e, portanto, aumentar a necessidade de retransplante.

Embora vários relatos sobre o re-TH tenham sido publicados, a maioria deles é baseada em amostras pequenas<sup>5-7</sup>. Faltam, ainda, consensos e diretrizes que auxiliem o processo de tomada de decisão na indicação do re-TH. A literatura latino-americana sobre o assunto é escassa, com poucos manuscritos publicados no Brasil. O objetivo deste estudo é apresentar as indicações e os resultados do re-TH em três grandes centros transplantadores do Brasil.

### MÉTODOS

Realizamos uma análise retrospectiva de pacientes submetidos a TH em três hospitais brasileiros

1 - Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Cirúrgica do Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba - PR - Brasil 2 - Hospital Nossa Senhora das Graças, Serviço de cirurgia do aparelho digestivo e transplante 3 - Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Departamento de transplante hepático - Brasília - DF - Brasil

no período de setembro de 1991 a dezembro de 2021. As instituições que participaram do estudo foram o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, o Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba e o Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, em Brasília. Os dados de todos os pacientes foram coletados de prontuários eletrônicos e protocolos de estudo. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal do Paraná, Brasil (CAAE 40183120.4.1001.0096).

O TH foi realizado utilizando-se técnicas cirúrgicas padronizadas, previamente descritas<sup>8-10</sup>. Após o TH, os pacientes foram colocados em protocolo imunossupressor padrão, composto por tacrolimus ou ciclosporina, azatioprina ou micofenolato mofetil e prednisona.

### **Análise de dados**

As seguintes variáveis foram analisadas: dados demográficos, diagnóstico principal e indicação de re-TH, intervalo de tempo entre o primeiro e o novo transplante hepático, escore MELD pré-operatório, técnica do transplante, função do enxerto e complicações. As taxas de sobrevida global dos pacientes foram calculadas e estratificadas em períodos. O estudo também analisou diversas variáveis para determinar aquelas envolvidas com a sobrevida. As complicações pós-operatórias foram avaliadas com a classificação de Clavien-Dindo<sup>11</sup>.

### **Análise estatística**

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de desvio padrão, mediana, média, valores mínimo e máximo. As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência e porcentagem. As estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida após o primeiro transplante hepático e retransplante (em meses) foram apresentadas em tabelas, gráficos de sobrevida e estimativas de sobrevida média, com seus respectivos intervalos de confiança. Para a análise dos fatores associados à mortalidade após o primeiro retransplante, foram ajustados modelos univariados de regressão de Cox, com nível de significância do teste de Wald.

Os fatores que apresentaram nível de significância menor que 10% no teste de Wald dos modelos univariados foram ajustados em modelo de regressão múltipla de Cox, com seleção das variáveis pelo método Backward Stepwise (Wald). A medida de associação estimada foi o hazard ratio (HR), com intervalo de confiança de 95%. Além disso, os tempos operatórios para transplante e retransplante foram comparados com o teste t de Student.

Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa SPSS Statistics v.28.0. Armonk, NY, IBM Corp. Nenhum valor foi imputado para corrigir dados ausentes.

## **RESULTADOS**

De setembro de 1991 a dezembro de 2021, 1.293 pacientes foram submetidos a transplante hepático nos três centros transplantadores. Setenta desses pacientes foram submetidos a retransplantes, 5,4% do total de transplantes realizados. Quatro pacientes retransplantados não foram incluídos na análise por falta de dados completos. Seis pacientes foram submetidos a dois retransplantes hepáticos. Apenas os dados do primeiro retransplante foram considerados para análise. Dos 66 pacientes incluídos no estudo, 56 (90,3%) foram submetidos a transplante hepático de doador cadáver e 6 (9,7%) a transplante de doador vivo. Quatro não tinham dados sobre o tipo de doador de fígado. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (52: 80%). A média de idade dos pacientes foi de  $43,1 \pm 17,4$  anos (de 4 a 69 anos). As características demográficas dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

As indicações do primeiro transplante hepático são mostradas na Tabela 2. As principais indicações foram cirrose por hepatite C (21,2%), hepatopatia alcoólica (18,2%), criptogênica (10,6%), hepatite autoimune e cirrose por hepatite B (9,1% cada), seguidas por Esteatohepatite Não Alcoólica (EHNA – 7,6%), colangite esclerosante primária (6,1%), cirrose biliar primária (3%) e hepatite fulminante (3%). Carcinoma hepatocelular associado foi diagnosticado em 18 (34%) pacientes.

A principal indicação de retransplante foi trombose de artéria hepática (TAH) (40: 60,6%). Outras causas incluíram não função primária (NFP) (13: 19,7%), rejeição crônica (10: 15,2%), recidiva da doença inicial (2: 3%) e colangite isquêmica (1: 1,5%).

**Tabela 1** - Características demográficas dos 66 pacientes submetidos ao retransplante hepático.

Características demográficas	Classificação	Resultado*
Média de idade no re-TH ± DP; mediana (variação)		43,1 ± 17,4; 47 (4 - 69)
Gênero	M	52 (80%)
Tempo entre TH e re-TH (dias)		394 ± 831,6; 34,5 (2 - 4389)
Intervalo entre TH e re-TH	≤30 dias	30 (46,9%)
	>30 dias	34 (53,1%)
IMC		23,7 ± 4,1; 23,6 (15 - 32,2)
TS (ABO)	A	24 (68,6%)
	B	2 (5,7%)
	O	9 (25,7%)
MELD no re-TH		32,3 ± 12,5; 31 (6 - 56)
CHC	Sim	18 (34%)
Tabagismo	Sim	18 (29,5%)
Uso de álcool	Sim	18 (29,5%)
Cirurgia Prévia	Sim	19 (31,7%)

\*As variáveis categóricas foram descritas por frequência (porcentagem) e as variáveis quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (valor mínimo - valor máximo). TH: Transplante de fígado (primário); re-TH: retransplante hepático; DP: desvio padrão; IMC: Índice de Massa Corporal; TS: Tipo Sanguíneo; CHC: Carcinoma hepatocelular.

**Tabela 2** - Características clínicas dos 66 pacientes submetidos a retransplante hepático.

Características Clínicas	Classificação	Resultado*
Etiologia Principal – Doença hepática	Álcool	12 (18,2%)
	EHNA	5 (7,6%)
	HCV	14 (21,2%)
	HBV	6 (9,1%)
	HAI	6 (9,1%)
	HF	2 (3%)
	CEP	4 (6,1%)
	CBP	2 (3%)
	Criptogenética	7 (10,6%)
	Outros	8 (12,1%)
Tipo de Doador	Cadáver	56 (90,3%)
	Intervivos	6 (9,7%)
Tempo em lista de espera (dias)		132,8 ± 233; 54 (1 – 1206)
Tempo operatório (min)		418,2 ± 95; 420 (200 - 660)
Sobrevida dos pacientes após o TH primário (meses)		51,2 ± 70,5; 22,5 (0,1 - 306,8)

\*As variáveis categóricas foram descritas por frequência (porcentagem) e as variáveis quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (valor mínimo - valor máximo). TH: Transplante de fígado (primário); re-TH: retransplante hepático; EHNA: Esteatohepatite não alcoólica; HCV: Hepatite por Vírus C; HBV: Hepatite por vírus B; HAI: Hepatite Autoimune; HF: Hepatite Fulminante; CEP: Colangite Esclerosante Primária; CBP: cirrose biliar primária.

O tempo médio entre o primeiro transplante hepático e o retransplante foi de 394 ± 831,6 dias (de 2 a 4.389). Trinta pacientes (46,9%) foram submetidos a retransplante em até 30 dias após o procedimento inicial.

A média do escore MELD pré-operatório foi de 32,3 ± 12,5 (de 6 a 56). O tempo médio de isquemia fria foi de 320,8 ± 161,3 (de 45 a 810) minutos. O tempo operatório médio foi de 385,4 ± 111,2 (de 176 a 750)

minutos. O tempo de internação foi de  $20,5 \pm 20,7$  (de 1 a 135) dias. O tempo em lista de espera foi de  $38,1 \pm 78,5$  (de 1 a 439) dias para o re-TH.

A análise das características dos doadores revelou predomínio do sexo masculino (17: 56,7%). A média de idade foi de  $36,7 \pm 16,4$  anos.

**Tabela 3** - Aspectos técnicos dos retransplantes hepáticos.

Variável	Classificação	Resultado*
Técnica	Cava-caval	22 (66,7%)
	Piggyback	11 (33,3%)
	Y-de-roux	15 (46,9%)
	TT	17 (53,1%)
Anastomose Biliar		
Tempo de isquemia quente (min)		$50 \pm 24,4$ ; 45 (24 - 165)
Tempo de isquemia fria (min)		$320,8 \pm 161,3$ ; 300 (45 - 810)
Tempo total de isquemia (min)		$402,5 \pm 154,7$ ; 406 (160 - 673)
Tempo de Operação (min)		$385,4 \pm 111,2$ ; 379 (176 - 750)

\*As variáveis categóricas foram descritas por frequência (porcentagem) e as variáveis quantitativas por média  $\pm$  desvio padrão; mediana (valor mínimo - valor máximo). TH: Transplante de fígado (primário); re-TH: retransplante hepático; TT: Terminal-terminal.

**Tabela 4** - Indicações e resultados dos 66 retransplantes hepáticos.

Variável	Classificação	Resultado*
Causa principal	TAH	40 (60,6%)
	NFP	13 (19,7%)
	Rejeição crônica	10 (15,2%)
	Recidiva	2 (3%)
	Outros	1 (1,5%)
Tempo de internação (dias)		$20,5 \pm 20,7$ ; 16 (1 - 135)
Situação Atual	Vivo	23 (34,8%)
	Falecido	43 (65,2%)
Tempo de Sobrevida do 1º Enxerto (meses)		$13,1 \pm 27,7$ ; 1,2 (0,1 - 146,3)
Tempo de Sobrevida do 2º Enxerto (meses)		$33,9 \pm 62,3$ ; 4,1 (0 - 291,1)
Sobrevida dos pacientes após re-TH (meses)		$37,6 \pm 63,8$ ; 7,2 (0 - 291,1)

\*As variáveis categóricas foram descritas por frequência (porcentagem) e as variáveis quantitativas por média  $\pm$  desvio padrão; mediana (valor mínimo - valor máximo). TH: Transplante Hepático (primário); re-TH: retransplante hepático; TAH: Trombose da Artéria Hepática; NFP: Não função primária.

**Tabela 5** - Complicações cirúrgicas dos 66 pacientes submetidos A retransplante hepático.

Variável	Classificação	Resultado*
Class. Clavien-Dindo	1, 2 ou 3	25 (39,7%)
	3b, 4 ou 5	38 (60,3%)
Sangramento intra-operatório	Não	49 (74,2%)
	Sim	17 (25,8%)
Estenose biliar	Não	57 (86,4%)
	Sim	9 (13,6%)
Hérnia incisional	Não	62 (93,9%)
	Sim	4 (6,1%)
Sepsis	Não	49 (74,2%)
	Sim	17 (25,8%)
Choque Refratário	Não	52 (78,8%)
	Sim	14 (21,2%)
Reoperação	Não	45 (68,2%)
	Sim	21 (31,8%)

Variável	Classificação	Resultado*
Fístula biliar	Não	65 (98,5%)
	Sim	1 (1,5%)
Infecção por CMV	Sim	21 (48,8%)
Transfusão de sangue no intraoperatório	Não	10 (17,2%)
	Sim	48 (82,8%)
Núm. de concentrados de hemácias		4,2 ± 4,5; 2 (0 - 21)

\*As variáveis categóricas foram descritas por frequência (porcentagem) e as variáveis quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (valor mínimo - valor máximo). TH: Transplante de fígado (primário); re-TH: Retransplante Hepático; CMV: Citomegalovírus.

**Tabela 6** - Fatores associados ao aumento da mortalidade em pacientes submetidos a retransplante hepático.

Fatores	Classificação	Resultado Descritivo da Mortalidade	HR (IC de 95%) para mortalidade#	p-valor§		
Sexo	Feminino	4 (30,8%)	Ref.	0,029		
	Masculino	39 (73,6%)	3,126 (1,126 - 8,931)			
Idade no re-TH	Sobrevivência	40,2 ± 16,9; 42 (14 - 67)	1,016 (0,997 - 1,034)	0,099		
	Morte	44,7 ± 17,7; 49 (4 - 69)				
Meld no re-TH	Sobrevivência	32,4 ± 11,9; 30 (12 - 56)	1,017 (0,987 - 1,049)	0,265		
	Morte	32,3 ± 12,9; 31 (6 - 56)				
Principais Etiologias	Álcool	6 (50%)	Ref.	0,114		
	NASH	4 (80%)	2,794 (0,782 - 9,986)			
	HCV	11 (78,6%)	2,021 (0,744 - 5,49)			
	HBV	4 (66,7%)	1,528 (0,424 - 5,5)			
	HAI	1 (16,7%)	0,2 (0,024 - 1,676)			
	HF	1 (50%)	0,586 (0,07 - 4,917)			
	CEP	3 (75%)	1,056 (0,261 - 4,268)			
	CBP	1 (50%)	1,21 (0,145 - 10,08)			
	Criptogênica	6 (85,7%)	2,112 (0,68 - 6,564)			
	Outros	6 (75%)	1,838 (0,587 - 5,757)			
	TAH	22 (55%)	Ref.			
	Causa principal do re-TH	Falência do enxerto	10 (76,9%)		2,361 (1,110 - 5,023)	0,026
		Rejeição crônica	8 (80%)		1,398 (0,617 - 3,170)	
	Tempo entre TH e re-TH	Recidiva/ outros	3 (100%)		4,242 (1,249 - 14,405)	0,021
≤30 dias		17 (56,7%)	Ref.			
Class. Clavien-Dindo	>30 dias	25 (73,5%)	1,337 (0,721 - 2,481)	0,357		
	1, 2 ou 3	16 (64%)	Ref.			
Tempo em lista de espera (dias)	3b, 4 ou 5	27 (71,1%)	1,216 (0,654 - 2,263)	0,537		
	Sobrevivência	31,2 ± 71,8; 6 (1 - 290)	1,001 (0,997 - 1,005)			
Tempo de Isquemia Fria (min)	Morte	42,1 ± 82,8; 6,5 (1 - 439)		1,002 (0,999 - 1,006)	0,198	
	Sobrevivência	293,7 ± 109,6; 255 (207 - 541)				
Tempo Operatório (min)	Morte	334,4 ± 183,1; 342,5 (45 - 810)	1,003 (1 - 1,006)	0,035		
	Sobrevivência	356,4 ± 99,4; 355 (210 - 570)				
	Morte	402,1 ± 115,4; 404 (176 - 750)				

Fatores	Classificação	Resultado Descritivo da Mortalidade	HR (IC de 95%) para mortalidade#	p-valor§
Nº de concentrados de hemácias	Sobrevivência	3,4 ± 2,7; 2,5 (0 - 10)	1,074 (0,997 - 1,156)	0,059
	Morte	4,7 ± 5,2; 2 (0 - 21)		
Idade do Doador	Sobrevivência	32,4 ± 16; 22 (17 - 57)	1,006 (0,981 - 1,031)	0,639
	Morte	38,6 ± 16,5; 40 (14 - 65)		

\*As variáveis quantitativas foram descritas por seus valores médios ± desvio padrão, mediana (valor mínimo – valor máximo) e variáveis categóricas descritas por frequência (porcentagem) de óbitos para o total na linha. # Hazard ratio (HR) e intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) para mortalidade, a partir de modelos de regressão de Cox univariados. § Nível de significância do teste de Wald,  $p < 0,05$ . EHNA: Esteatohepatite não alcoólica; HCV: Hepatite por Virus C; HBV: Hepatite por vírus B; HAI: Hepatite Autoimune; HF: Hepatite Fulminante; CEP: Colangite Esclerosante Primária; CBP: cirrose biliar primária; TAH: Trombose da Artéria Hepática.

**Tabela 7** - Modelo de regressão multivariada de Cox ajustado para mortalidade.

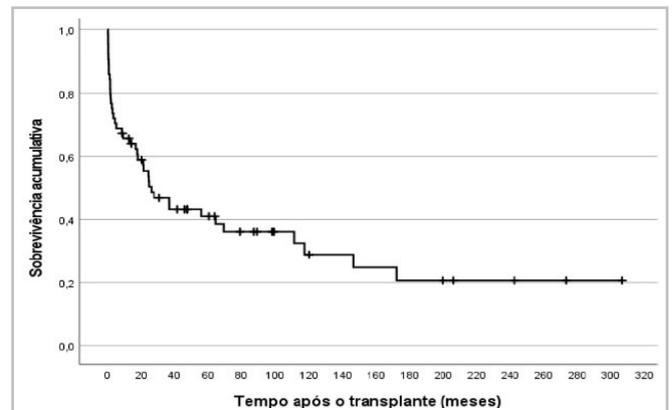
Estágios Do modelo	Fatores	Modelo ajustado para mortalidade sem o fator "número de concentrados de hemácias"	
		Rh (ic de 95%)#	P-valor§
Modelo completo (etapa 01)	Sexo masculino (ref. Feminino)	7,178 (1,376 - 37,449)	0,019
	Idade no re-th	1,021 (0,993 - 1,05)	0,152
	Meld no re-th	1,047 (1,003 - 1,093)	0,036
	Re-th – causa principal (ref. Tah)	-	-
	Falência do enxerto	4,273 (1,545 - 11,82)	0,005
	Rejeição crônica	1,246 (0,41 - 3,792)	0,698
	Recaída/outros	1,597 (0,264 - 9,672)	0,610
	Re-th – tempo operatório (min)	1,006 (1,002 - 1,011)	0,010
	Re-th – número de hemácias	-	-
	Sexo masculino (ref. Feminino)	8,592 (1,709 - 43,205)	0,009
Melhor modelo ajustado	Idade no re-th	-	-
	Meld no re-th	1,051 (1,009 - 1,095)	0,018
	Re-th – causa principal (ref. Tah)	-	-
	Falência do enxerto	4,132 (1,522 - 11,218)	0,005
	Rejeição crônica	1,314 (0,444 - 3,887)	0,622
	Recaída/outros	1,674 (0,277 - 10,106)	0,574
	Re-th – tempo operatório (min)	1,007 (1,002 - 1,011)	0,005

\*As variáveis categóricas foram descritas por frequência (porcentagem) e as variáveis quantitativas por média ± desvio padrão; mediana (valor mínimo - valor máximo). TH: Transplante Hepático (primário); re-TH: retransplante hepático; TAH: Trombose da Artéria Hepática; NFP: Não função primária.

## Sobrevida após transplante hepático

As estimativas de Kaplan-Meier para a proporção de sobreviventes após transplante hepático são mostradas na Figura 1. Dos 64 casos considerados, 42 morreram e 22 permanecem vivos.

O tempo médio de sobrevida após o transplante hepático, considerando o período de seguimento de 300 meses, foi de 95,3 meses, com intervalo de confiança de 61,5 a 129,2. A sobrevida cumulativa após transplante hepático primário está representada na Figura 1.



**Figura 1.** Sobrevida após transplante hepático.

## Sobrevida após retransplante

As estimativas de Kaplan-Meier para a proporção de sobreviventes após um retransplante hepático são mostradas na Figura 2. Dos 66 casos considerados, 43 faleceram e 23 ainda estão vivos.

O tempo médio de sobrevida após novo transplante hepático, considerando um tempo de seguimento de 291 meses, foi de 89,1 meses, com intervalo de confiança de 54 a 124,2. A sobrevida em um, cinco e 10 anos após o retransplante hepático foi de 48,4%, 38% e 30,1%, respectivamente.

As curvas de sobrevida cumulativa após o retransplante são mostradas na Figura 2.

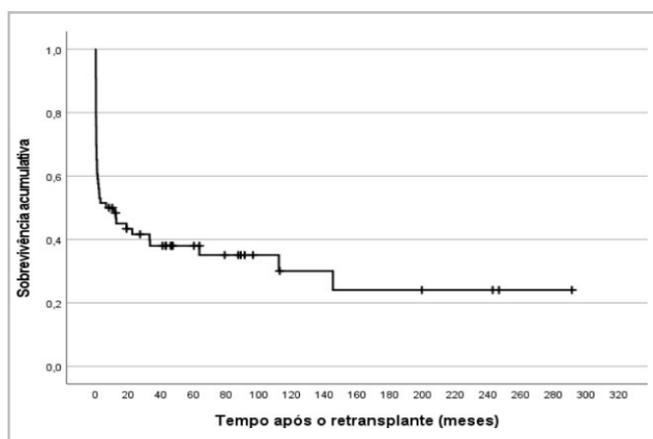


Figura 2. Sobrevida após retransplante hepático.

## Análise dos fatores associados à mortalidade após retransplante

### Análise Univariada

Para cada uma das variáveis analisadas, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre a variável e o tempo livre de progressão (tempo decorrido até a progressão) versus a hipótese alternativa de associação. Para tanto, foram ajustados modelos de

Regressão de Cox e estimados os valores de hazard ratio (HR) com respectivos intervalos de confiança de 95%.

### Análise multivariada

Um modelo multivariado foi ajustado para determinar a probabilidade instantânea de morte após um novo transplante de fígado. Nesta análise, foram incluídas as variáveis atingindo significância com p-valor menor que 0,10 no teste univariado de Wald, além do escore MELD prévio do paciente, dada sua correlação bem estabelecida com mortalidade. Dada a ausência de dados sobre "Número de concentrado de hemácias no retransplante" em 14 pacientes, um modelo sem essa variável foi ajustado, a fim de se manter um maior tamanho amostral e poder estatístico. A Tabela 7 apresenta os modelos de regressão multivariada completa de Cox e os parâmetros mais bem ajustados diante da inserção dos dados pelo método Backward Stepwise (Wald).

A Tabela 8 mostra a comparação do tempo médio operatório para transplante e retransplante. Não houve diferença estatisticamente significativa.

## DISCUSSÃO

Este estudo representa os achados de pacientes submetidos a re-TH em três centros de transplante hepático de duas regiões diferentes do Brasil. Nossa taxa de retransplante hepático (5,4%) é comparável à relatada na maioria dos estudos de outras instituições (4,8 a 22%)<sup>7,12-17</sup>. Esta taxa possivelmente foi subestimada, uma vez que incluiu apenas os pacientes efetivamente submetidos ao retransplante hepático, excluindo-se aqueles que morreram na lista de espera. A falta de critérios bem definidos para o retransplante no Brasil também pode ter contribuído para a menor taxa de retransplante em nosso estudo.

Tabela 8 - Comparação do tempo médio operatório para transplante e retransplante.

Variável	Momento	N válido	média ± DP	Diferença média (IC de 95%)	p-valor
Tempo operatório (min)	Transplante	56	414,6 ± 94,5	34,09 (-0,08; 68,25)	0,050*
	Retransplante		380,5 ± 112,3		

DP: desvio padrão; IC de 95%: Intervalo de Confiança de 95%. \* Nível de significância do teste t de Student para amostras pareadas.

Contrariamente a alguns relatos, no presente estudo, os transplantes não foram divididos de acordo com o período, devido à diferença de experiência entre os três centros transplantadores. Além disso, os transplantes na era pré-MELD foram realizados em apenas um dos centros transplantadores. Os dados para os escores MELD neste subgrupo de pacientes foram ajustados de acordo com os dados disponíveis ou excluídos da análise. No Brasil, antes do advento do escore MELD, em 2006, a alocação de órgãos era cronológica, baseada principalmente no tempo de espera em lista, com poucas situações conferindo status de alta urgência. Os pacientes com insuficiência hepática após falência do enxerto foram priorizados para receberem outro órgão, melhorando o status MELD até 40 nos pacientes listados dentro de sete dias a partir do procedimento inicial. Neste estudo, um valor mais alto de MELD demonstrou ser um fator de risco independente para mortalidade em pacientes após retransplante hepático, como apontado em outros trabalhos<sup>13,18</sup>. Uma coorte brasileira também não observou diferença na mortalidade em relação aos escores MELD em pacientes retransplantados<sup>12</sup>.

A principal indicação de retransplante precoce e tardio foi trombose da artéria hepática (TAH), seguida de não função primária (NFP) e rejeição crônica. A incidência de TAH neste estudo foi superior à demonstrada em outros estudos, variando de 11,5 a 40% de todos os casos de retransplante em adultos<sup>13,16,19-22</sup>. Além disso, não reflete a incidência total de TAH em pacientes transplantados, uma vez que não contempla aqueles que tiveram TAH e foram submetidos a outro procedimento intervencionista que não o retransplante, não incluídos neste estudo. A maior incidência de TAH pode ser atribuída a vários fatores, tais como doadores mais velhos e marginais<sup>23,24</sup>. A incidência de NFP em nosso estudo (18,2%) foi semelhante à de outros relatos (10 a 32,3%)<sup>16,20-22</sup>.

A exemplo do que observamos, vários autores também demonstraram que as taxas de mortalidade e morbidade operatórias do retransplante hepático são maiores do que as do primeiro procedimento. O retransplante é usualmente um procedimento de grande complexidade técnica devido à presença de aderências extensas e firmes, e grave disfunção/falha do enxerto. A duração da operação e o sangramento operatório

são extensos, mesmo quando o TH é realizado em um centro de referência.

Nossa taxa de sobrevida de retransplante foi menor do que a relatada nos Estados Unidos e Europa, possivelmente devido às várias limitações médicas dos países em desenvolvimento, como o Brasil, incluindo escassez de recursos hospitalares apropriados e diferenças econômicas e culturais dos pacientes. Entretanto, nossa sobrevida foi semelhante à relatada por outros centros brasileiros<sup>12,25</sup>. Apesar dos resultados inferiores em relação ao transplante primário, o retransplante hepático ainda é uma opção adequada e, às vezes, a única opção para pacientes com falha do enxerto, recidiva da doença hepática e, conseqüentemente, pior qualidade de vida<sup>8,9</sup>.

A avaliação das complicações pós-operatórias revelou que 60,3% dos pacientes retransplantados foram submetidos a um segundo procedimento intervencionista (Clavien-Dindo IIIb, IV ou V), como laparotomia, drenagem percutânea, CPRE, choque ou óbito. Embora comparável a outros estudos<sup>26</sup>, esta incidência é maior por incluir óbitos pós-operatórios (Clavien-Dindo V).

Nosso estudo mostrou que sexo masculino, NFP como causa de re-TH, maiores valores de MELD e tempo operatório são preditores independentes de mortalidade em pacientes após retransplante hepático. A causa do re-TH não foi confirmada como preditor de prognóstico na maioria dos estudos<sup>4,5,27</sup>. Em concordância com Marudanayagam e cols. (2010), observamos que a NFP como indicação de re-TH teve pior prognóstico<sup>13</sup>. É importante ressaltar que os níveis de MELD não apresentaram associação significativa com o desfecho na análise univariada, mas sim na multivariada, o que não observamos com as demais variáveis analisadas. Embora o tempo operatório tenha sido de pior prognóstico, não houve diferença significativa na duração da operação entre o transplante hepático primário e o re-TH. Entretanto, registrou-se uma tendência de maior tempo operatório no grupo retransplante. Em relação às diferenças entre os sexos dos receptores, é importante ressaltar que elas não foram ajustadas pela idade, nem comparadas de acordo com o sexo do doador. Simone e cols. (2020) revelaram que receptoras do sexo feminino  $\geq 45$  anos tiveram

melhores resultados do que homens da mesma idade ao receberem enxertos de doadoras do sexo feminino<sup>28</sup>.

A principal limitação do nosso estudo é a avaliação retrospectiva dos dados, o que limita uma análise mais robusta e consistente, apesar do grande número de pacientes incluídos. No entanto, isso foi minimizado porque os dados de nossa série foram recuperados de prontuários eletrônicos e protocolos de estudo. Além disso, estudos prospectivos são difíceis de serem implementados devido ao caráter emergencial da maioria dos retransplantes.

Um aspecto importante do nosso estudo é a escassez de trabalhos sobre re-TH em pacientes na América do Sul<sup>29</sup>. São poucas as publicações brasileiras<sup>12,19,25</sup>.

Como os resultados variam entre as regiões do mundo, nosso estudo pode ser uma contribuição valiosa para essa importante questão.

## CONCLUSÃO

As principais indicações de retransplante hepático são trombose da artéria hepática, não função primária do fígado e rejeição crônica. As taxas de mortalidade e morbidade operatórias do retransplante hepático são maiores do que as do primeiro transplante. Sexo masculino, ausência de função primária, maior tempo operatório e maior MELD foram associados a uma maior mortalidade por retransplante.

## ABSTRACT

**Introduction:** retransplantation is the only viable treatment for patients with irreversible graft loss. The objective of this study was to analyze the indications and outcomes of liver retransplantation in three medical centers. **Methods:** a total of 66 patients who underwent liver retransplantation from September 1991 to December 2021 were included in the study. A retrospective analysis was performed evaluating patients demographic, clinical, primary diagnosis, indications for and time interval to retransplantation, complications and patient survival. **Results:** from a total of 1293 primary liver transplants performed, 70 required one or more liver retransplant. The main indication for primary transplant was hepatitis C cirrhosis (21,2%). Hepatic artery thrombosis was the main cause of retransplantation (60,6%), with almost half (46,9%) of retransplants having occurred within 30 days from initial procedure. The average survival time after a repeat liver transplant, was 89,1 months, with confidence interval from 54 to 124,2. The 1-, 5- and 10- year survival rate following liver retransplant were 48,4%, 38% and 30,1%, respectively. Male gender, primary non function as the cause for retransplant, prolonged operative time and higher MELD were associated with higher mortality. **Conclusions:** operative mortality and morbidity rates of liver retransplantation are higher than those of the first transplantation. Male gender, primary non function, prolonged operative time and higher MELD were associated with less favorable outcomes.

**Keywords:** Liver Failure. Liver Transplantation. Graft Rejection.

## REFERÊNCIAS

1. Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: Review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplant Proc.* 2013;45(3):854–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.063.
2. Yoong KF, Gunson BK, Buckels JAC, McMaster P, Mayer AD. Repeat orthotopic liver transplantation in the 1990s: Is it justified? *Transpl Int.* 1998;11(SUPPL. 1):221–3. doi: 10.1111/j.1432-2277.1998.tb01119.x.
3. Postma R, Haagsma EB, Peeters PMJG, Van Den Berg AP, Slooff MJH. Retransplantation of the liver in adults: Outcome and predictive factors for survival. *Transpl Int.* 2004;17(5):234–40. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.tb00436.x.
4. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, Bodian CA, Miller CM, Emre S, et al. Retransplantation for late liver graft failure: Predictors of mortality. *Liver Transplant.* 2000;6(2):174–9. doi: 10.1002/lt.500060222.
5. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997;226(4):408–20. doi: 10.1097/0000658-199710000-00002.
6. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, et al. Repeat organ transplantation in the United States, 1996–2005. *Am J Transplant.* 2007;7(SUPPL. 1):1424–33. doi:

- 10.1111/j.1600-6143.2007.01786.x.
7. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Sainz-Barriga M, Lorenzin D, Costa G, et al. A single-center experience of late retransplantation of the liver. *Transplant Proc.* 2005;37(6):2599–600. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.06.028.
  8. Domingos MF, Coelho JCU, Nogueira IR, Parolin MB, Matias JEF, De Freitas ACT, et al. Quality of Life after 10 Years of Liver Transplantation. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29(4):611–6. doi: 10.15403/jgld-2829.
  9. Nogueira IR, Coelho JCU, Domingos MF, Parolin MB, Matias JEF, Freitas ACT De, et al. Good quality of life after more than a decade of living donor liver transplantation. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(1):10–6. doi: 10.1590/s0004-2803.202100000-04.
  10. Zeni JOV, Coelho JCU, Neto CZ, de Freitas ACT, da Costa MAR, Matias JEF. Liver transplantation for the treatment of iatrogenic bile duct injury. *Rev Col Bras Cir.* 2022;49:1–7. doi: 10.1590/0100-6991e-20223436-em.
  11. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
  12. Costabeber AM, Granzotto M, de Medeiros Fleck A, Augusto Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, et al. Liver retransplantation in adults: A 20-year experience of one center in southern Brazil. *Ann Hepatol.* 2013;12(6):942–51. doi: 10.1016/s1665-2681(19)31300-6.
  13. Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, Gunson BK, Mirza DF, Mayer D, et al. Liver retransplantation in adults: A single-centre, 25-year experience. *Hpb.* 2010;12(3):217–24. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00162.x.
  14. Takagi K, Domagala P, Porte RJ, Alwayn I, Metselaar HJ, van den Berg AP, et al. Liver retransplantation in adult recipients: analysis of a 38-year experience in the Netherlands. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020;27(1):26–33. doi: 10.1002/jhbp.701.
  15. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transplant.* 2007;13(5):248–57. doi: 10.1002/lt.
  16. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc.* 2001;33(1–2):1486–7. doi: 10.1016/S0041-1345(00)02563-X.
  17. Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ, Yang Y, Yi SH, et al. A Single-Center Experience of Retransplantation for Liver Transplant Recipients With a Failing Graft. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1485–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.01.076.
  18. Leithead JA, Smith MR, Materacki LB, Sagar VM, Gunson BK, Bramhall SR, et al. Intercurrent infection predicts mortality in patients with late hepatic artery thrombosis listed for liver retransplantation. *Liver Transplant.* 2012;18(11):1353–60. doi: 10.1002/LT.23518.
  19. Lauer SS, Miguel GPS, de Abreu IW, Stein AB. Hepatic Transplants in Espirito Santo State, Brazil. *Transplant Proc.* 2017;49(4):841–7. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.060.
  20. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for Retransplantation of the Liver. *Ann Surg.* 2002;236(6):713–21. doi: 10.1097/00000658-200212000-00003.
  21. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg.* 2000;232(4):490–500. doi: 10.1097/00000658-200010000-00004.
  22. Deshpande RR, Rela M, Girlanda R, Bowles MJ, Muiesan P, Dhawan A, et al. Long-term outcome of liver retransplantation in children. *Transplantation.* 2002;74(8):1124–30. doi: 10.1097/00007890-200210270-00012.
  23. Adam R, McMaster P, O’Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant.* 2003;9(12):1231–43. doi: 10.1016/j.lts.2003.09.018.
  24. Biggins SW, Beldecos A, Rabkin JM, Rosen HR. Retransplantation for hepatic allograft failure: Prognostic modeling and ethical considerations.

- Liver Transplant. 2002;8(4):313–22. doi: 10.1053/jlts.2002.31746.
25. Ferraz-Neto BH, Zurstrassen MPVC, Hidalgo R, Rezende MB, Meira-Filho SP, Pandullo FL, et al. Results of Urgent Liver Retransplantation in the State of São Paulo, Brazil. *Transplant Proc.* 2006;38(6):1911–2. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.073.
26. Gustafsson BI, Backman L, Friman S, Herlenius G, Lindnér P, Mjornstedt L, et al. Retransplantation of the Liver. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1438–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.02.120.
27. Lang H, Sotiropoulos GC, Beckebaum S, Fouzas I, Molmenti EP, Omar OS, et al. Incidence of Liver Retransplantation and Its Effect on Patient Survival. *Transplant Proc.* 2008 Nov 1;40(9):3201–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.039.
28. De Simone AI, Zhang X, Dahhou M, Sapir-Pichhadze R, Cardinal H, Ng V, et al. Differences in Liver Graft Survival by Recipient Sex. *Transplant Direct.* 2020;6(12). doi: 10.1097/TXD.0000000000001084.
29. Cañon Reyes I, Halac E, Aredes D, Lauferman L, Cervio G, Dip M, et al. Prognostic Factors in Pediatric Early Liver Retransplantation. *Liver Transplant.* 2020;26(4):528–36. doi: 10.1002/lt.25719.

Recebido em: 15/11/2023

Aceito para publicação em: 12/03/2024

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Wagner Augusto Schiel

E-mail: wagnerschiel@gmail.com

