



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Complicações anatomo-patológicas e sobrevida de pacientes submetidos a transplante hepático (Estado da Bahia, Brasil)

Laila Carolina França Sacerdote

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Sacerdote, Laila Carolina França

S119 Complicações anatomo-patológicas e sobrevida de pacientes submetidos a transplante hepático (Estado da Bahia, Brasil) /Laila Carolina França Sacerdote. Salvador: LCF, Sacerdote, 2014.

viii; 46 fls. : il.

Professora orientadora: Juliana Ribeiro de Freitas.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Fígado. 2. Transplante. 3. Patologia. 4. Complicações pós-operatórias. I. Freitas, Juliana Ribeiro de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.36-089.843



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Complicações anatomo-patológicas e sobrevida de pacientes submetidos a transplante hepático (Estado da Bahia, Brasil)

Laila Carolina França Sacerdote

Professora Orientadora: Juliana Ribeiro de Freitas

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Complicações anatomo-patológicas e sobrevida de pacientes submetidos a transplante hepático*(Estado da Bahia, Brasil), de **Laila Carolina França Sacerdote**.

Professora orientadora: **Juliana Ribeiro de Freitas**

COMISSÃO REVISORA:

- **Juliana Ribeiro de Freitas** (Presidente, Professora Orientadora), Professora do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Luiz Antônio Rodrigues de Freitas**, Professor do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **André Castro Lyra**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Átila dos Santos Batista**, Doutoranda do Curso de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta a apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

*O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo (de, **José de Alencar**)*

Aos Meus Pais, **Lilian e Martinho**,
que me incentivaram a não desistir dos
meus sonhos, companheiros presentes
em todas as etapas da minha vida.

EQUIPE

- Laila Carolina França Sacerdote, graduanda de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- Juliana Ribeiro de Freitas, professora orientadora, julifreitas@yahoo.com.br, Mestre da Faculdade de Medicina da Bahia, Departamento de Patologia e Medicina Legal.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)
- Hospital Português da Bahia
- Imagepat Laboratório de Anatomia Patológica

FONTE DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- A minha professora orientadora, **Dra. Juliana Ribeiro de Freitas**, pela presença constante, solicitude e substantivas orientações acadêmicas na minha vida profissional de futura médica.
- Ao professor, **Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas**, pela disposição em dar orientações e sugestões, que serviram de base para a realização desse trabalho.
- Aos membros da comissão revisora **Dr. André Castro Lyra e Dr. Átila dos Santos Batista**, sem os quais muito deixaria de ter aprendido.
- Ao professor, **Dr. Paulo Lisboa Bittencourt**, pela solicitude, sempre presente para retirar dúvidas e agregar conhecimento a esse trabalho.
- À enfermeira, **Maria Auxiliadora Evangelista**, enfermeira da Unidade de Gastrohepatologia do Hospital Português da Bahia e a sua equipe pela facilidade do acesso ao serviço para coleta de dados.
- Ao meu colega e companheiro, **Carlos Ian Santos Ribeiro**, pelo apoio e palavras de conforto durante a construção desse trabalho.

ÍNDICE

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS	2
I- RESUMO	3
II-OBJETIVOS	
II.1. Geral	4
II.2. Específicos	4
III-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA	5
IV-METODOLOGIA	
IV.1. Desenho de estudo	14
IV.2. População	14
IV.3. Coleta de dados	14
IV.4. Critérios clínicos e anatomia patológica	14
IV.5. Análise estatística	15
IV.6. Variáveis avaliadas	15
IV.7. Aspectos éticos	15
V-RESULTADOS	
V.1. Dados gerais	16
V.2. Doença de base dos pacientes transplantados	17
V.3. Sobrevida no pós transplante por período	18
V.4. Causa dos óbitos no pós-transplante hepático	18
V.5. Biópsias realizadas no primeiro ano pós transplante	19
V.6. Achados anatomo-patológicos na biópsia	20
VI-DISCUSSÃO	22
VII-CONCLUSÕES	29
VIII-SUMMARY	30
IX-REFERÊNCIAS	31
X- ANEXO	
X.1 Parecer do Comitê de Ética	36

ÍNDICE DE GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Distribuição do número de transplantes hepáticos realizados por ano 16

GRÁFICO 2. Prevalência do sexo por período 16

TABELAS

TABELA 1. Doença de base dos pacientes submetidos a transplante hepático 18

TABELA 2. Etiologia dos óbitos no pós-transplante hepático 19

TABELA 3. Resultado da anatomia patológica por período 21

I. RESUMO

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: O transplante hepático foi um avanço na hepatologia moderna tornando-se uma alternativa para as hepatopatias crônicas não beneficiadas pelo tratamento conservador. No entanto, podem ocorrer complicações em qualquer período do pós-transplante. A anatomia patológica consiste em um método diagnóstico fundamental para a identificação dessas complicações. **OBJETIVO:** Analisar a sobrevida e as complicações anatomo-patológicas ocorridas no pós-transplante de pacientes submetidos a transplante hepático no estado da Bahia, comparando os achados entre os anos de 2004 a 2007 e 2012. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma série de casos retrospectiva e comparativa que avaliou 109 pacientes submetidos a transplante hepático nos anos de 2004 até 2007 (1º período) e 2012 (2º Período) no estado da Bahia. Foram utilizados dados clínicos como óbito para avaliar sobrevida e resultados de laudos anatomopatológicos para avaliar as complicações pós cirúrgicas dos dois períodos em estudo. **RESULTADOS:** Do total de pacientes 77% era do sexo masculino e 23% do sexo feminino. A média de idades foi 51,94 e 49,92 anos no 1º e 2º período respectivamente. As doenças de base mais frequentes foram: cirrose pelo VHC (38,2%) e cirrose alcoólica (22,1%). A sobrevida foi de 78,4% no 2º período em estudo e 50% no 1º período, refletindo um maior número de óbitos no 1º período. A causa mais comum de óbito nos dois períodos em estudo foi infecção (37,5% do total de pacientes). Os pacientes do 1º período apresentaram mais complicações determinadas pelos laudos de biópsias, as mais frequentes foram: rejeição celular aguda (66,6% x 34,4%) e alterações em zona 3 (62,5% x 37,5%). **DISCUSSÃO:** Esse trabalho demonstra a sobrevida e as complicações no pós-transplante hepático na Bahia. Servirá como base para avaliar os avanços na realização do procedimento desde o início até os dias atuais, permitindo manutenção e/ou mudanças de condutas visando melhor prognóstico para os pacientes. **CONCLUSÕES:** As complicações e o número de óbitos foram mais frequentes no 1º período em estudo. Consideramos que os avanços clínicos e técnico-cirúrgicos ao longo do tempo contribuíram para os melhores resultados obtidos. No entanto, faz-se necessário um maior número de estudos que avaliem as complicações no pós-transplante e os fatores envolvidos permitindo o estabelecimento de novas profilaxias e/ou terapias.

Palavras chaves: 1.Fígado; 2.Transplante; 3.Patologia; 4.Complicações pós-operatórias.

II. OBJETIVOS

II.1 GERAL

Analisar a sobrevida e as complicações anatomo–patológicas ocorridas no pós-transplante de pacientes submetidos a transplante hepático no estado da Bahia, comparando os achados entre os anos de 2004 a 2007 e 2012.

II.2 ESPECÍFICOS:

1. Identificar o perfil sócio-demográfico dos pacientes submetidos a transplante hepático na Bahia.
2. Avaliar as alterações diagnosticadas na primeira biópsia pós-transplante;
3. Avaliar a doença de base dos pacientes transplantados;
4. Identificar os casos de recidiva de doença hepática no pós-transplantes;
5. Avaliar a sobrevida, em um ano, dos pacientes nos dois períodos estudados, comparativamente;
6. Estabelecer semelhanças e diferenças entre os achados anatomo-patológicos das biópsias de seguimento nos dois períodos estabelecidos.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O transplante hepático foi um avanço na hepatologia moderna e se tornou um procedimento difundido em todo o mundo ^[1]. Atualmente é uma terapêutica eficaz nas hepatopatias crônicas, e o índice de sobrevida global em 3 anos é em torno de 80%. O transplante hepático tornou-se uma alternativa indicada nos casos terminais, onde a mortalidade com tratamento conservador pode atingir 70% ao final de 12 meses ^[2].

Historicamente, esse procedimento vem sendo aperfeiçoado desde que houve a primeira tentativa de transplante fracassado por Thomas Starzl, em 1963. Desde então várias tentativas de transplante hepático sucederam-se, no entanto o índice de mortalidade ainda era bastante elevado, todos os pacientes submetidos ao transplante evoluíam para óbito ^[3]. Em 1978, ocorreu um fato importante para o desenvolvimento dos programas de transplantes que foi o aparecimento de uma nova droga imunossupressora, a ciclosporina. Starzl a partir de 1980 utilizou a ciclosporina em uma dose menor que a habitual obtendo resultados satisfatórios que favoreceram o desenvolvimento dos programas de transplantes a partir de então ^[3].

Em 1983, o Ministério da Saúde dos Estados Unidos promoveu outro marco no desenvolvimento do transplante de fígado. Reunindo em Washington, diversos especialistas para definir consensualmente aspectos controversos do transplante de fígado. Nesse momento foram definidos as indicações e contra-indicações, recursos mínimos para a implementação de um programa de transplante de fígado, necessidades institucionais e pacientes candidatos ao procedimento. A partir de então ficou definido que o transplante de fígado deixava de ser um procedimento experimental para tornar-se terapêutico ^[4].

O primeiro transplante de fígado bem sucedido na América Latina foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela equipe da Unidade de Fígado, em 1985 ^[3]. Posteriormente, o grupo descreveu o primeiro transplante inter vivos de fígado, com doador relacionado. 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 e

mais recentemente Bahia ^[3]. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), de 2003 até 2013, o número de transplante hepático realizados no Brasil foi de 15.139.

No estado da Bahia o primeiro transplante hepático realizado ocorreu em 2001 e foi feito pela equipe da UFBA/Real Sociedade Portuguesa de Beneficência Dezesseis de Setembro (Hospital Português da Bahia). Desde então o número de transplantes hepáticos cresce a cada ano com melhora significativa na sobrevida dos pacientes, atualmente existe uma equipe credenciada para realização do procedimento no Estado ^[5].

Inicialmente o escasso conhecimento sobre o assunto, as técnicas precárias, deficiência de eficientes fármacos imunossupressores, além de equipes não multiprofissionais contribuíram para resultados negativos nos primeiros transplantes hepáticos realizados no mundo ^[6]. Com o passar do tempo, o aumento da casuística e o procedimento rotineiro, os avanços em cuidados clínicos e em técnicas cirúrgicas, nos esquemas de imunossupressão, na profilaxia e no tratamento de infecções oportunistas, além de equipes multiprofissionais foram fundamentais para o sucesso do procedimento e a melhora da sobrevida de pacientes submetidos a transplante hepático ^[7].

O sucesso do transplante hepático se deve em grande parte por uma avaliação pré-operatória satisfatória dos pacientes. Isso se justifica devido ao reconhecimento de que o sucesso na cirurgia depende, em princípio, do diagnóstico da doença de base, da sua extensão e do grau de comprometimento sistêmico. A indicação de transplante hepático está reservada para pacientes com insuficiência hepática crônica terminal que possuem expectativa de vida inferior a 20% ao final de 12 meses se não forem transplantados e naquelas cuja progressão da doença hepática se não transplantados, resulte em mortalidade que exceda aquela decorrente do próprio transplante ^[8].

As indicações de transplante hepático atualmente apresentam-se bem estabelecidas no mundo. Devido à disponibilidade limitada de fígados de doadores, deve haver uma seleção adequada dos pacientes que serão submetidos ao transplante, no geral, o procedimento é contra-indicado para pacientes com grande risco de morte com

o procedimento ^[8]. As indicações comuns de pacientes para o procedimento são: (1) doenças colestáticas como cirrose biliar primária e secundária, colangite esclerosante, atresia biliar e fibrose cística; (2) hepatite crônica decorrente de infecção por hepatite B, hepatite C, hepatite D, ou hepatite crônica ativa auto-imune, cirrose criptogênica, toxicidade de drogas crônica e/ou toxina; (3) cirrose alcoólica: esses pacientes são considerados para transplante, caso preencham critérios específicos que são, abstinência de álcool durante seis meses, participação de programa para tratamento de alcoolistas e presença de suporte psicológico; (4) doenças metabólicas: como hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de armazenamento de glicogênio, tirosinemia e polineuropatia amiloidótica familiar; (5) necrose hepática fulminante aguda: causada por hepatite viral, toxicidade de medicamentos e/ou outras toxina e doença de Wilson; (6) doenças hepáticas vasculares: síndrome de Budd-Chiari e doença hepática veno-oclusiva; (7) tumor primário do fígado: são candidatos a transplante pacientes com hepatocarcinoma maior ou igual a 2 cm, que esteja dentro dos critérios de Milão, com diagnóstico baseados nos critérios de Barcelona e sem indicação de ressecção; Por fim (8) trauma ^[8,9].

No Brasil, as principais indicações de transplante hepático são a cirrose pelo vírus da hepatite B e/ou C, tumores hepáticos primários, insuficiência hepática fulminante, cirrose alcoólica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante. Liderando a lista está o vírus da hepatite C (VHC) e a doença alcoólica do fígado em conjunto ou isoladas, seguidas das causas criptogênicas, auto-ímmunes e infecção pelo vírus da Hepatite B ^[10]. A doença hepática devido ao vírus da hepatite C é a indicação mais comum para transplante hepático, e a recidiva do VHC no enxerto ocorre em quase todos os casos no pós-transplante, causando hepatite crônica e progressão rápida para cirrose em uma porção significativa de pacientes ^[11].

Por outro lado, existem as contraindicações para a cirurgia que são divididas em absolutas e relativas. Convém salientar que com o avanço da experiência clínica, as contraindicações de ordem absoluta estão reduzindo enquanto que as de ordem relativas crescem em número. As contraindicações absolutas são metástase hepatobiliar ou em outros órgãos, doença cardiopulmonar avançada, infecção ativa intra-hepática e AIDS.

As contraindicações relativas são etilismo ativo, uso abusivo de drogas, sorologia positiva para HIV, doença renal crônica avançada e transtorno psiquiátrico ^[8].

Um grande número de pacientes com doença hepática terminal são indicados ao transplante hepático. No entanto, existem ainda poucos centros credenciados para a realização do procedimento e a grande maioria dos hospitais e equipes capacitados para tal estão concentrados nas regiões sul e sudeste, particularmente em São Paulo, que atualmente encontra-se com 18 equipes que realizam esse tipo de operação em 13 diferentes instituições ^[13]. Os outros estados são: Rio de Janeiro (08), Minas Gerais (05), Paraná (05), Rio Grande do Sul (05), Santa Catarina (03), Pernambuco (03), Ceará (03), Brasília (02), Acre (01), Bahia (01), Espírito Santo (01), Pará (01), Paraíba (01) e Rio Grande do Norte (01) ^[14,45].

Além da insuficiente quantidade de centros credenciados para o transplante de fígado e da distribuição desproporcional destes, o problema fundamental na moderna prática de transplante de órgãos é a deficiência na captação de órgãos. No Brasil, a desproporção do número de candidatos para enxertos é ainda maior quando comparado com países cuja estrutura geral de assistência à saúde e de atividade de transplante é mais desenvolvida ^[13,15]. Atualmente, no Brasil, há cerca de 6.505 pacientes que esperam por um transplante de fígado, de acordo com a ABTO ^[14].

A recusa familiar na doação de órgãos continua sendo um dos fatores determinantes dos baixos números de doações e, por conseguinte, de transplantes de órgãos em todo o Brasil. O insuficiente número de doações de órgãos tem sido relacionado à falta de informação populacional sobre a necessidade de transplante de órgãos e falta de equipes de transplantes devidamente treinadas para captação dos órgãos ^[2,16].

Diante da necessidade de aumentar a disponibilidade de órgãos para transplante, as equipes começaram a buscar alternativas ao transplante clássico proveniente de enxerto total de doador falecido. Foi então instituído de maneira rotineira o transplante intervivos, o " *split liver*" (divisão anatômica de fígado de doador falecido para dois receptores), o transplante dominó (paciente recebe um fígado de um

doador cadáver e o seu fígado é implantado em outra pessoa), e o uso de enxertos provenientes de doadores falecidos com critérios expandidos (DCE) ^[17]. A definição de DCE não está bem estabelecida ainda, no entanto, de forma geral, corresponde a todo aquele doador que possua características que possam acarretar uma insuficiência hepática pós-transplante no receptor, seja ela uma Disfunção Primária do Enxerto (DPE) ou Não Função do Enxerto (NFE) ^[18].

No transplante hepático, como em todo procedimento complexo, podem ocorrer complicações em qualquer período do pós-transplante. Essas complicações se distribuem de maneira diferente ao longo do tempo. O primeiro mês após o transplante é o período de maior risco para o receptor que está sujeito aos fatores cirúrgicos e anestésicos, além de complicações técnicas em vias biliares e artéria hepática. Nesse período surgem também as DPE, NFE e grande parte das infecções bacterianas. A rejeição celular aguda tem seu pico de aparecimento nessa fase ^[19].

Do segundo ao sexto mês, podem ainda ocorrer complicações decorrente da cirurgia e de infecções bacterianas, porém as infecções fúngicas e virais oportunistas começam a ser mais frequentes. Em longo prazo, as principais causas de morbidade de mortalidade vão depender, parcialmente, da indicação do transplante, pela possível recorrência da doença inicial. Por outro lado, existem também os efeitos colaterais dos medicamentos imunossupressores, como hipertensão arterial, diabetes melito e toxicidade renal e neural que podem levar a complicações cardiovasculares, cerebrovasculares e insuficiência renal ^[19]. Além do citado, a imunossupressão pode levar ao aparecimento de novas neoplasias, que não existiam previamente ao transplante (neoplasias "de novo"). As infecções e a rejeição ductopênica ainda podem ser complicações desse período ^[20].

A frequência e causa dos óbitos difere com o tempo do pós-transplante. A maioria dos óbitos ainda ocorre nos três primeiros meses após o transplante e são geralmente devido à infecção, complicações técnicas do procedimento e não funcionamento primário do enxerto ^[21].

A infecção permanece como a principal causa de morte no pós-transplante hepático, podendo ocorrer em qualquer período do pós-transplante ^[20]. Alguns estudos vêm demonstrar a importância das infecções na evolução pós-transplante dos pacientes. Uma análise retrospectiva de 321 autópsias realizadas em receptores de transplante de fígado na Universidade de Pittsburgh, em 15 anos, mostrou que a principal causa de mortalidade foi a infecção provocando 64% dos óbitos (48% infecções bacterianas, 22% fúngicas e 12% virais), sendo que dois terços dos casos ocorreram nos três primeiros meses pós-transplante ^[19,22].

Os fatores de risco relacionados à infecção podem está associados a imunossupressão, as características do receptor ou as particularidades do ato cirúrgico e do órgão transplantado. A imunossupressão causa inibição do sistema imunológico e portanto favorece o aparecimento de infecções. Com relação ao receptor, sabe-se que pacientes com cirrose hepática apresentam taxas de infecção bacteriana maiores que a população geral, decorrente da translocação bacteriana, fenômeno pelo qual bactérias entéricas atravessam o epitélio e a mucosa alcançando gânglios linfáticos mesentéricos e corrente sanguínea. Por fim, o ato cirúrgico envolve manipulação de estruturas potencialmente contaminadas e de forma menos frequente infecções do doador podem ser transmitidas ao receptor ^[19].

A rejeição do enxerto é outra complicação comum. Existem basicamente três tipos: rejeição hiperaguda, rejeição aguda e rejeição crônica. Alguns autores consideram que a rejeição hiperaguda é parte da rejeição aguda, outros preferem distinguir ambas em classes distintas. Rejeição hiperaguda ocorre minutos ou dias após o transplante e é mediada por anticorpos previamente formados ao transplante ^[23]. Esses anticorpos rapidamente se ligam ao endotélio vascular após a anastomose dos vasos, ativando o sistema complemento. A resposta imune desencadeia um processo inflamatório e uma oclusão vascular por trombose. Rejeição hiperaguda pode ocorrer em indivíduos previamente expostos a aloantígenos em transfusões sanguíneas, gravidez ou transplante anterior ^[20,24].

A rejeição aguda por sua vez, é dividida em dois subtipos: aguda celular e aguda vascular. É mediada principalmente por linfócitos T e geralmente de três a seis

meses após o transplante, mas pode ocorrer em qualquer período. A rejeição aguda vascular é a forma mais grave e decorrer da formação de anticorpos alorreativos contra os antígenos endoteliais. O resultado final no processo é a necrose endotelial. Tende ocorrer na primeira semana do pós-transplante na ausência de imunossupressão. Na rejeição aguda celular ocorre necrose das células do parênquima hepático por infiltração de células T e macrófagos ^[24]. Por fim, a rejeição crônica ou ductopênica tem fisiopatologia menos definida ^[24]. No geral, qualquer lesão ao órgão no doador ou pós-transplante pode contribuir para o desenvolvimento de rejeição crônica. A lesão histopatológica específica difere com o órgão transplantado, no fígado ocorre um desaparecimento do ducto biliar. A rejeição celular aguda e a rejeição ductopênica são as causas mais comuns de retransplante hepático ^[20].

Os critérios de aceitação de doadores estão cada vez mais flexíveis, devido a escassez de doadores e aos bons resultados obtidos com a utilização de órgãos de DCE. No entanto, o DCE aumenta a chance de ocorrência de Disfunção Primária do Enxerto e Não Função do Enxerto ^[18]. Considera-se a DPE como pico séricos de AST maiores que 1500U/L e/ou ALT maior que 1000U/L nos sete primeiros dias de pós operatório, refletindo o mau funcionamento dos hepatócitos e lesão celular. Pode evoluir com comprometimento de órgãos vitais, que entram em falência e favorecem infecções com evolução rápida para óbito. A NFE é caracterizada pela necessidade de retransplante em até 72 horas após o transplante. Apresenta evolução dramática no receptor, como coma, anúria, acidose metabólica, distúrbios de coagulação e aumento persistente de enzimas hepáticas. A incidência de DPE e NFE ocorre em mais de 20% dos pacientes transplantados ^[17].

As complicações biliares apresentam alta incidência e são consideradas como o “calcanhar de Aquiles” do transplante hepático. Estudos demonstram que 5% a 30% dos receptores desenvolvem complicações biliares no pós transplante, dentre elas as mais comuns são fístulas biliares e estenoses, no entanto, disfunção do esfíncter de Oddi, hemobilia, obstrução do ducto cístico por mucocele, cálculos biliares e recidivas da doença de base, como cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária também são observados ^[25,26]. A apresentação das complicações biliares varia consideravelmente. Algumas complicações, como fístulas biliares podem ocorrer

imediatamente no pós-operatório, enquanto outros podem levar um tempo maior para se desenvolver. A apresentação clínica oscila de paciente assintomático com elevações moderada de enzimas hepáticas a um paciente séptico com febre e hipotensão devido à colangite ascendente [27]. As complicações vasculares, por sua vez, apesar da melhora dos resultados nos últimos anos, permanecem como causas importantes de morbidade, mortalidade e perda do enxerto no pós-transplante. A trombose da artéria hepática é a complicação vascular mais comum, sendo causa frequente de retransplante, além de ser a segunda complicação grave mais comum, perdendo para as infecções [28]. A incidência de trombose de veia porta é muito menor que a da artéria hepática, ocorrendo em 1 a 2% dos pacientes transplantados, geralmente está associada à recidiva de quadro prévio ao transplante. Trombose de veia cava (TVC) é incomum pós-transplante hepático sendo relatada em cerca de 1% dos pacientes, no entanto quando presente a mortalidade é alta, em torno de 50%. As causas mais comuns de TVC são defeitos técnicos e recidivos da síndrome de Budd-Chiari. As complicações vasculares, devido ao pequeno diâmetro da artéria, são mais comuns no grupo pediátrico (15-20%) do que no adulto (5-10%) [20].

Nos últimos anos, tem sido notado que a recorrência da hepatite C (VHC) no enxerto pode levar a redução da sobrevida do enxerto em longo prazo, tornando essa recidiva uma importante complicação no pós-transplante. Após o transplante hepático para cirrose hepática relacionada ao VHC, a recorrência da infecção tem frequência de 95% a 100% dos casos [29]. O curso clínico da infecção por VHC no pós-transplante é variável, podendo evoluir com cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular [30].

Os pacientes submetidos a transplante tem risco aumentado de desenvolvimento de tumores, acarretando grande mortalidade. A origem dos tumores varia desde "novos" tumores, que surgem após o transplante, até tumores recidivantes ou transmissões inadvertidas de enxertos. Dentre os mais comuns estão linfoma não-Hodgkin, mais prevalente em crianças e geralmente secundária a imunossupressão farmacológica severa [31], sarcoma de Kaposi, carcinoma hepatocelular, carcinomas renais, câncer de pele e lábios e neoplasia de ânus, períneo e região genital [20].

A sobrevida dos pacientes transplantados vem aumentando progressivamente, alcançando valores entre 60-70% em cinco anos, caracterizando boa qualidade de vida que confere reabilitação completa no âmbito psicossócio-econômico. Diversos fatores influenciam na sobrevida, entre eles os fatores relacionados ao receptor, como a gravidade das condições clínicas (avaliado pela classificação de Child-Pugh) e presença de comorbidades como restrição da capacidade pulmonar e/ou hipertensão pulmonar, instabilidades hemodinâmicas, idade avançada, obesidade e diabetes *melitus* [8]. Convém lembrar que fatores diretamente relacionados ao doador, tais como idade, alterações hemodinâmicas, tempo prolongado de isquemia fria do enxerto, infiltração gordurosa do fígado e doadores limítrofes, também podem empobrecer o prognóstico quando a sobrevida do receptor [20].

A idade avançada, isto é pacientes transplantados acima de 65 anos, contribui para o maior risco operatório e uma recuperação pós-operatória mais lenta. Consequências de doenças que geralmente atingem grupos etários mais elevados (cardiorrespiratórias, renais e neurológicas). É importante que o paciente idoso seja transplantado antes que se estabeleçam as manifestações terminais da cirrose, tais como insuficiência renal, encefalopatia grave e caquexia hepática [8]. De forma geral, o principal fator que influencia na sobrevida dos pacientes após o transplante é o caráter eletivo ou de urgência da cirurgia. Certamente a escolha do paciente a ser transplantado e a experiência da equipe cirúrgica influenciam sobremaneira no resultado [8].

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma avaliação das complicações clínico-patológicas encontradas no pós-transplante em pacientes submetidos a transplante hepático no estado da Bahia. Pela escassez de trabalhos literários que abranjam tal tema na região nordeste observa-se a necessidade de mais estudos para o esclarecimento das principais complicações pós-operatórias de pacientes transplantados. Além disso, o presente trabalho servirá para avaliar a sobrevida dos pacientes e estabelecer semelhanças e diferenças atualmente e no início do transplante hepático na Bahia, quanto a dados clínicos e anatomia patológica. Servirá como base para traçar o perfil socio-epidemiológico dos pacientes submetidos a transplante hepático na Bahia.

IV. METODOLOGIA

IV.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de uma série de casos, retrospectiva, realizada nos anos de 2013 e 2014 na cidade de Salvador-BA. O estudo tem como base a avaliação individual por meio da coleta de dados clínicos em prontuários de pacientes e em resultados de laudos de anatomia patológica de biópsia do fígado.

IV.2 POPULAÇÃO

A população de estudo é composta por pacientes submetidos a transplante hepático pela equipe da UFBA/Real Sociedade Portuguesa de Beneficência Dezesesseis de Setembro (Hospital Português da Bahia), nos anos seguintes: 2004, 2005, 2006, 2007 e 2012.

O total de 109 pacientes submetidos a transplante hepático foi dividido em dois grupos de acordo com o ano em que os pacientes foram submetidos a transplante. O primeiro grupo é composto pelos pacientes que foram submetidos a transplante nos anos 2004, 2005, 2006 e 2007, totalizando 58 pacientes. O segundo grupo, por sua vez, é composto por pacientes transplantados no ano de 2012, com total de 51 pacientes.

IV.3 COLETA DE DADOS

Foram revistos os prontuários dos pacientes no Hospital Português da Bahia e no Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) para a coleta de dados clínicos e laboratoriais. Os dados da anatomia patológica foram obtidos por meio dos laudos de biópsias de fígado no Imagepat Laboratório de Anatomia Patológica, laboratório responsável pela emissão dos laudos das biópsias hepáticas dos pacientes submetidos a transplante pela equipe.

IV.4 CRITÉRIOS CLINICOS E ANATOMIA PATOLÓGICA

O critério clínico utilizado foi a sobrevida dos pacientes, avaliado por meio da frequência e causa dos óbitos nos dois períodos em estudo. A avaliação patológica foi realizada com base nos laudos de biópsias dos pacientes no primeiro ano pós-transplante.

IV.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram inseridos em um banco de dados construído no Microsoft Excel 2007 e posteriormente transferido para o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS- Versão 21). Dessa forma, a análise de dados descritiva foi feita pelo uso “software” SPSS. Para avaliar os dados contínuos foram calculados a média, mediana, mínimo e máximo. Para os demais dados do estudo foram calculados as frequências relativas (FR) e absolutas (FA).

IV.6 VARIÁVEIS AVALIADAS

Após a análise dos dados pelos métodos acima citados, foram realizadas avaliações comparativas da sobrevida e das complicações anatomo-patológicas nos dois grupos em estudo. Foram avaliadas as variáveis de rejeição aguda e crônica, disfunção primária do enxerto, não função do enxerto, complicações biliares, complicações vasculares, lesão de isquemia e reperfusão, infecções e recidiva da doença de base.

IV.7 ASPECTOS ÉTICOS

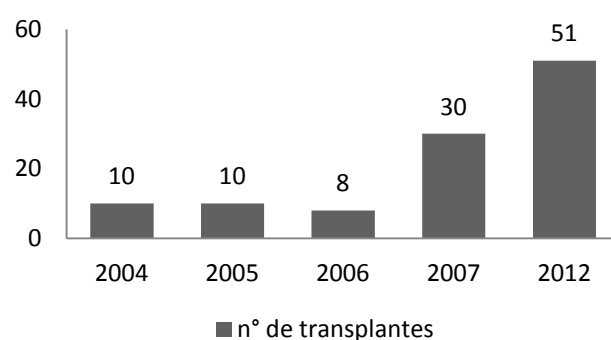
Para a realização da coleta de dados foram seguidos os aspectos éticos conforme a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, a qual apresenta as normas de regulamentação de pesquisa científica em seres humanos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES).

V. RESULTADOS

V.1 DADOS GERAIS

No total foram estudados 109 pacientes submetidos a transplante hepático. Desse total, 58 pacientes realizaram o transplante nos anos de 2004 a 2007 (1º Período) e 51 pacientes foram transplantados no ano de 2012 (2º Período) (Gráfico 1).

GRÁFICO 1- Distribuição do número de transplantes hepáticos realizados por ano



De um total de 109 pacientes submetidos a transplante hepático, 77% (84) eram do sexo masculino e 23% (25) eram do sexo feminino (Gráfico 2). A média total das idades foi 51 anos (21-70 anos).

GRÁFICO 2- Prevalência do sexo. Nota-se uma prevalência do sexo masculino



Com relação ao primeiro período (2004-2007), 82,8% (48) pacientes eram do sexo masculino e 17,2% (10) pacientes eram do sexo feminino. No segundo período (2012), 70,5% (36) pacientes eram do sexo masculino e 29,5% (15) pacientes eram do sexo feminino. A média de idade do primeiro período foi 51,94 (24-70) e a do segundo período foi 49,92 anos (18-67).

V.2 DOENÇA DE BASE DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

Com relação à doença de base de todos os pacientes transplantados 38,5% (42) tinham infecção pelo VHC e 22,1% (24) tinham doença alcoólica do fígado (DAF). A associação de doença de base entre VHC e DAF foi encontrada em 5,5% (6) dos pacientes.

Doenças como cirrose criptogênica, frequente em 7,3% (8) dos pacientes, hepatite autoimune - 7,3% (8), hepatite por vírus da hepatite B (VHB) - 4,5% (5), cirrose biliar- 1,8% (2) e colangite esclerosante primária -1,8% (2) constituíram causas de indicação dos pacientes para o transplante hepático. Em 0,9% (1) dos pacientes foi encontrada a associação de VHB e DAF.

Em menor frequência foram identificadas outras doenças de base, como, doença de Caroli - 0,9% (1), esteato-hepatite não alcoólica - 0,9% (1), síndrome de Budd-Chiari - 0,9% (1) e hipertensão portal - 0,9% (1).

Dos 42 pacientes que tinham como doença de base a infecção pelo VHC, 22 apresentavam além da infecção carcinoma hepatocelular (CHC), por sua vez, dos 24 pacientes indicados a transplante por cirrose alcoólica 1 paciente tinha CHC.

Não foram encontrados os dados referente a doença de base de 6,4% (7) pacientes (Tabela 1).

TABELA 1 - Doença de base dos pacientes submetidos a transplante hepático

Doença de Base	%(n)
Cirroze Vírus Hepatite C	38,5 (42)
Cirroze alcoólica	22,1 (24)
Cirroze Criptogênica	7,3 (8)
Cirroze Hepatite Autoimune	7,3 (8)
VHC+DAF	5,5 (6)
Cirroze Vírus Hepatite B	4,5 (5)
Cirroze Biliar	1,8 (2)
Colangite Esclerosante Primária	1,8 (2)
VHB+DAF	0,9 (1)
Outros	3,9 (6)
Não encontrado	6,4 (7)
Total	100 (109)

V.3 SOBREVIDA NO PÓS-TRANSPLANTE POR PERÍODO

No primeiro período houve uma sobrevida de 50% (29) dos pacientes (29 evoluíram para óbito) no segundo período por sua vez, houve uma sobrevida de 78,4% (40) dos pacientes (11 evoluíram para óbito).

V.4 CAUSA DOS ÓBITOS NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

As causas dos óbitos foram divididas em quatro grandes grupos: causa infecciosa, causa cardiovascular, causa hepática e causa renal.

Com relação às causas de óbitos de todos os pacientes estudados, 37,5% (15) foram decorrentes de causa infecciosa, 25% (10) por causa hepática, 15% (6) por causa cardiovascular, 2,5% (1) por causa renal. Não foi encontrada a causa de óbito de 20% (8) dos pacientes.

Quando avaliamos as causas dos óbitos com relação aos períodos estudados, encontramos que do total de óbito por causa infecciosa, 80% (12) ocorreu no primeiro período e 20% (3) no segundo período. A segunda causa de óbito mais frequente foi a hepática, dos 10 óbitos por essa causa 60% (6) ocorreram no primeiro período enquanto

40% (4) no segundo período. As causas cardiovascular e renal apresentaram menor frequência. Na primeira 83,3% (5) dos óbitos ocorreram no primeiro período e 16,4% (1) no segundo período, na segunda, por sua vez, ocorreu um único óbito no primeiro período (Tabela 2).

TABELA 2 - Causa dos óbitos no pós-transplante hepático

Causa do óbito	1° Período %(n)	2° período%(n)	Total %(n)
Causa infecciosa	80 (12)	20 (3)	100 (15)
Causa hepática	60 (6)	40 (4)	100 (10)
Causa cardiovascular	83,3 (5)	16,4 (1)	100 (6)
Causa Renal	100 (1)	----	100 (1)
Ignorado	62,5 (5)	37,5 (3)	100 (8)
Total	(29)	(11)	100 (40)

V.5 BIÓPSIAS REALIZADAS NO PRIMEIRO ANO PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dos 109 pacientes estudados, 45,8% (50) realizaram biópsias no primeiro ano pós-transplante. Não foram encontrados os laudos de biópsias de 20,1% (22) dos pacientes. Dos pacientes que restaram, grande parte (24,7% - 27) não realizou biópsia no pós-transplante por evolução precoce para óbito. Foram excluídos do cálculo os pacientes que realizaram biópsia em um período superior a um ano.

Do primeiro período foram analisados laudos de 48,2% (28) dos pacientes. Do segundo período, por sua vez, foram analisados laudos de biópsias de 43,1% (22) dos pacientes.

V.6 ACHADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS NA BIÓPSIA

Os resultados dos laudos de biópsias foram classificados em oito grandes grupos: rejeição celular aguda, congestão/colestase/necrose em zona 3 hepática, rejeição celular aguda associada a alterações em zona 3, recidiva precoce da doença de base, alterações biliares, complicações vasculares, fígado normal e outras.

Considerando o total de laudos de biópsias analisados, 24% (12) deles apresentaram rejeição celular aguda, 18% (9) rejeição celular aguda associada a alterações em zona 3, 16% (8) alterações em zona 3 isolada sem rejeição celular aguda, 12% (6) recidiva precoce da doença de base, 6% (3) alterações biliares, 4% (2) fígado normal, 2% (1) trombose de veia porta e 18% (9) dos pacientes apresentaram outras alterações hepáticas, como esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica, hepatite crônica e sobrecarga hepática de ferro. Dentre as doenças que tiveram recidiva, 100% (6) foram de VHC.

No primeiro período em estudo 66,6% (8) dos pacientes apresentaram RCA contra 34,4% (4) no segundo período. Sessenta e dois virgula cinco por cento (5) dos pacientes apresentaram alterações isoladas em zona 3 no primeiro período, no segundo 37,5% (3) apresentaram tal alteração. A associação entre RCA e alterações em zona 3 também ocorreu mais no primeiro período, uma porcentagem de 66,6% (6) e 33,4% (3) no primeiro e segundo período, respectivamente.

A recidiva precoce da doença de base ocorreu de forma semelhante nos dois períodos, 57,1% (4) dos pacientes apresentaram no primeiro período e 42,8% no segundo período. Foram encontrados apenas dois casos de alterações biliares, ambos ocorreram no primeiro período. Complicação vascular, por sua vez, ocorreu em apenas um caso identificado do segundo período. Foram encontrados dois casos de fígado normal nos laudos de biópsia correspondentes a pacientes do segundo período (Tabela 3).

TABELA 3 - Resultado da anatomia patológica por período

Resultado da anatomia patológica	1º Período% (n)	2º Período % (n)	Total
Rejeição celular aguda (RCA)	66,6 (8)	34,4 (4)	12
Alterações em zona 3	62,5 (5)	37,5 (3)	8
RCA+Alterações em zona 3	66,6 (6)	37,5 (3)	9
Recidiva precoce (Doença de base)	50 (3)	50 (3)	6
Alterações Biliares	100 (3)	----	3
Trombose de veia porta	----	100 (1)	1
Fígado normal	----	100 (2)	2
Outras	33,3 (3)	66,4 (6)	9
Total	28	22	50

VI. DISCUSSÃO

A população em estudo corresponde aos pacientes submetidos a transplante hepático pela equipe da UFBA/Hospital Português da Bahia. A amostra foi selecionada por conveniência, apenas pacientes submetidos ao transplante por essa equipe participam do estudo. Tal equipe é responsável pela realização de 76% dos transplantes no estado da Bahia no período estudado ^[5].

A equipe iniciou os transplantes em 2001, e desde então o número de procedimentos cresceu a cada ano. No ano de 2012, foi realizado quase a mesma quantidade de transplante que a somatória de todos os outros anos em estudo (2004, 2005, 2006, e 2007). Um dos principais empecilhos para a realização do procedimento é a escassez de órgãos para doação. Estudos demonstram que a recusa familiar na doação de órgãos está relacionado a fatores religiosos, grau de escolaridade e menor grau de informações sobre transplante de órgãos ^[16].

Em comparação aos anos pregressos, no ano de 2007 houve um aumento significativo no número de transplantes realizados na Bahia. Dados da mídia local reportam que o aumento nas taxas de doações foi decorrente da morte de um diácono e da iniciativa da família em doar seus órgãos ^[5]. Desde então, e associado a campanhas de doação de órgãos no estado organizados pela Secretaria de Saúde da Bahia (SESAB), houve um aumento nas taxas de doações de órgãos e a consequente realização de mais transplantes hepáticos.

O sexo masculino continua sendo o mais prevalente no pacientes submetidos ao transplante. Estudos realizados em 2007 e 2008 no Brasil em estados distintos reportam resultados epidemiológicos semelhantes ao da Bahia. Em 2007, um estudo no estado do Ceará, realizados com 62 pacientes submetidos a transplante hepático, revelou que 79% pacientes eram do sexo masculino e 11% do sexo feminino ^[32]. Por sua vez, em 2008, foi realizado um estudo na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto com 60 pacientes submetidos a transplante hepático, desses 71 % eram do sexo masculino contra 29% do sexo feminino ^[10].

A média das idades no primeiro e segundo período tiveram resultados semelhantes. Quando comparou-se o perfil sócio-demográfico encontrado nos estudos de Garcia et al., (2005) e Portela et al., (2010), houve semelhança com o resultado desse

trabalho. No primeiro estudo a idade variou de 15 a 62 anos, com média de 42,5^[33]. No segundo, a idade variou de 7 a 67 anos com média de 45,0 anos^[34]. Em ambos os estudos o sexo masculino também foi prevalente. Os perfis dos estudos citados caracterizam uma população de risco para consumo de álcool, confirmando a hepatopatia alcoólica como uma das principais doenças de base dos pacientes transplantados.

Nesse estudo não foi diferente, a cirrose pelo VHC e a cirrose alcoólica foram as principais doenças de base isoladas identificadas. Os dados do estudo de Castro et al., (2008), foram semelhantes a esses resultados. Dos 60 pacientes estudados, 30% apresentaram cirrose alcoólica, correspondendo a maior causa de indicação para transplante hepático, e 18,3% tiveram cirrose pelo VHC, segunda maior doença de base^[10]. A diferença entre os estudos foi a ordem de frequência, nesse estudo a cirrose pelo VHC foi a maior causa de indicação para transplante hepático seguida pela cirrose alcoólica.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a infecção por VHC é responsável por 60% dos casos de CHC^[35]. O CHC ocorreu em 22 pacientes que tinham como doença de base infecção pelo VHC, correspondendo a 52% dos casos. Em comparação com o resultado de Castro et al., (2008), a associação encontrada aqui foi superior, apenas 6,6% dos pacientes apresentaram a associação de VHC e CHC^[10].

Por sua vez, nos pacientes portadores de hepatite C e que consomem álcool, mesmo em doses mínimas, a hepatite crônica apresenta progressão mais rápida. Nesses pacientes é mais alta a frequência de cirrose e CHC e menor a taxa de resposta ao tratamento convencional, sendo portanto, um potencial candidato ao transplante hepático^[36]. A associação de VHC e DAF foi encontrada em 5,5% dos pacientes nesse estudo, sendo a 6^o principal causa de indicação para transplante hepático no período estudado na Bahia.

A recorrência do VHC pós-transplante, ocorre virtualmente em todos os pacientes a longo prazo^[8,37,38]. A hepatite no enxerto é detectada na maioria dos casos que apresentam acompanhamento de pelo menos cinco anos, reduzindo a sobrevida dos receptores infectados pelo VHC, quando comparados aos que não apresentam a infecção. O diagnóstico de recorrência da hepatite viral é baseado na histopatologia hepática, pois em média 50% dos pacientes acompanhados por cerca de um ano podem

apresentar viremia sem alterações na biópsia ^[28,35]. A viremia é avaliada pela presença de RNA do VHC no sangue e/ou no fígado ^[39]. A anatomia patológica demonstrou nesse estudo recidiva do VHC em 6 pacientes no primeiro ano, correspondendo a 100% do total das recidivas no primeiro ano. O que caracterizou a recidiva do VHC na histopatologia foi hepatite lobular, inflamação portal com ou sem atividade de interface associada a alterações lobulares. ^[39]

Diversos fatores podem está relacionados a recidiva do VHC no enxerto, entre eles o nível de imunossupressão parece exercer um papel fundamental ^[29,40]. Alguns estudos consideram o que o fator de risco mais importante é o esquema de imunossupressão, principalmente com uso de corticoide em doses elevadas, anticorpo monoclonal e globulinas antilinfocíticas para tratar rejeição celular aguda ^[39,41,42].

Diversas outras variáveis, que não constam nesse estudo, podem ter influenciado na evolução da hepatite C no pós transplante. Entre elas, variáveis presentes antes do transplante, como genótipo e carga viral, variáveis peroperatórias, associadas a cirurgia ou ao doador, estudos mais recentes consideram a idade avançada do doador um fator importante, e pós-operatórias precoces ou tardias, como infecção por CMV e episódios de rejeição ^[29]. No entanto, muitos fatores ainda são obscuros com relação a recidiva do VHC e por isso precisam ser mais bem determinados para obtenção de uma prevenção mais efetiva ^[40].

Houve diferença com relação a sobrevida no primeiro e segundo período. Uma maior taxa de óbitos no primeiro período, determinou menor sobrevida com relação ao segundo período. Esse achado pode ser decorrentes de diversos fatores, relacionados ao paciente, ao doador e a equipe responsável pelo procedimento cirúrgico. Nesse estudo não temos informações referentes aos doadores dos enxertos. Não foram observadas diferenças significativas quando ao perfil socio-demográfico dos pacientes, como sexo e idade. Dessa forma, consideramos que os avanços clínicos, em técnicas cirúrgicas, nos esquemas de imunossupressão, na profilaxia e tratamento de infecções oportunistas contribuíram significativamente para uma melhor sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático no segundo período ^[20].

Com relação a equipe clínico-cirúrgica, podemos ressaltar uma curva de aprendizagem satisfatória, permitindo atingir o ponto de proficiência. O aperfeiçoamento da técnica pela equipe cirúrgica, a maior habilidade dos cirurgiões e

demais componentes da equipe, podem ter refletido nos melhores resultados de sobrevida dos pacientes. Além disso, o melhor manejo das complicações pela equipe clínica e a troca dos esquemas de imunossupressão contribuíram para o melhor resultado.

A causa mais importante de óbito foi a infecciosa. A literatura ratifica que a infecção permanece como a principal causa de morte pós- transplante hepático, podendo ocorrer em qualquer período do pós-transplante ^[20]. Alguns estudos marcaram ao demonstrar a importância das infecções na evolução pós-transplante dos pacientes, como o de Torbenson et al., (1998), que realizou uma análise retrospectiva de 321 autópsias realizadas em receptores de transplante de fígado na Universidade de Pittsburgh, em 15 anos, mostrando que a principal causa de mortalidade foi a infecção provocando 64% dos óbitos (48% infecções bacterianas, 22% fúngicas e 12% virais), sendo que dois terços dos casos ocorreram nos três primeiros meses pós-transplante ^[19, 22].

A permanência do paciente em UTI antes e depois do procedimento, a exposição a flora hospitalar resistente, a subnutrição e a doença crônica associados ao nível necessário de imunossupressão no pós-transplante favorece o aparecimento de infecções nos pacientes transplantados. Não foram identificados nesse estudo infecção decorrente de fungos, no entanto, estudos demonstram que após a infecção bacteriana a segunda mais frequente é a fúngica sistêmica, principal consequência do uso deliberado de antibiótico de amplo espectro nos pacientes imunossuprimidos ^[24].

Algumas variáveis podem ter influenciado em um melhor controle da infecção no segundo período. Essa variáveis incluem, maior habilidade na técnica de preservação do órgão, evolução da técnica cirúrgica, maior conhecimento dos fatores relacionados ao transplante hepático pela equipe e um menor número de complicações nos pacientes do segundo período ^[19, 24]. O regime de profilaxia para prevenir infecções bacterianas foi basicamente o mesmo desde o início do transplante hepático em 2001.

Para avaliação das complicações dos pacientes no pós transplante, recorreremos aos resultados dos laudos de biopsias. As complicações no primeiro ano pós transplante foram superiores no primeiro período em estudo. Esses pacientes apresentaram mais

RCA, alterações em zona 3 hepática, recidiva precoce da doença de base e alterações biliares.

O achado mais frequente nos dois períodos foi RCA. Essa complicação é um evento muito frequente no transplante hepático, sendo diagnosticada em cerca de 50% dos casos no primeiro mês pós-transplante. O diagnóstico de RCA foi baseado na seguinte tríade: infiltrado inflamatório portal misto com predomínio de linfócitos ativados (blastos), neutrófilos e eosinófilos; endotelialite das veias portais e/ou hepáticas terminais e lesões do epitélio ductal ^[1]. Sem dúvida a imunossupressão adequada dos pacientes é uma das principais responsáveis pelo sucesso em evitar a RCA. No entanto, a grande dificuldade encontrada pelas equipes de transplantes é o manuseio dos diversos esquemas de imunossupressão existentes para evitar as rejeições. O esquema de imunossupressão utilizado inicialmente pela equipe UFBA/Hospital Português da Bahia era a associação de Azatioprina e Tacrolimus (FK 506), no ano de 2008 houve uma substituição da Azatioprina pelo Micofenolato de Mofetila, que passou a ser parte do esquema de imunossupressão junto com o Tacrolimus.

Alterações isquêmicas em zona 3 associadas ou não a RCA foi outra alteração frequente diagnosticada nas biópsias. A zona 3 corresponde a uma região próxima a veia centro lobular, distante da tríade portal e por isso é a área mais hipóxica da divisão funcional hepática. Por ser uma área com pouco aporte de oxigênio, sofre mais lesão de isquemia-reperfusão (LIR). A LIR pode ser definida como um conjunto de distúrbios circulatórios e metabólicos que evolui com disfunção hepática e dano tissular secundário a períodos sequenciais de isquemia do fígado seguido de reperfusão sanguínea. Quando maior o tempo de isquemia fria do fígado antes do transplante hepático maior a chance de causar uma LIR no implante ^[43]. O número de alterações isquêmicas em zona 3 foi maior no primeiro período em estudo, podendo ser explicada por um tempo de isquemia fria maior no início da captação do fígado na Bahia.

As duas alterações biliares encontradas nas biópsias ocorreram no primeiro período do estudo. A literatura mostra uma alta prevalência de complicações biliares no pós-transplante hepático, estima-se que de 5% a 30% dos receptores desenvolvam complicações biliares após o transplante ^[25,26]. No nosso estudo o número de

complicações biliares foi baixo, esse dado pode refletir o número de perdas dos laudos de biópsias decorrente dos óbitos precoce pós-transplante.

Uma complicação isolada, que ocorreu no segundo período foi a Trombose de Veia Porta (TVP), a paciente era do sexo feminino e apresentava 33 anos. A TVP é um evento raro, dados relatam uma frequência de 1 a 2% e geralmente está associado a recidiva de um quadro prévio ^[20]. Nos dados registrados não constam a TVP como doença de base da paciente, por isso não consideramos recidiva de uma doença pré-transplante. Por ser uma paciente do sexo feminino em idade reprodutiva, a exposição hormonal pelo uso de contraceptivo pode ter sido uma realidade, o que aumentou a chance de desenvolvimento dessa complicação ^[44].

Por fim, esse é o primeiro trabalho responsável pela avaliação das complicações nos pós-transplante hepático na Bahia, com relação a dados de biópsias no pós-transplante hepático. Será possível avaliar os avanços na realização do procedimento desde o início até os dias atuais, permitindo manutenção e/ou mudanças de condutas visando maior sobrevida com qualidade para os pacientes. Esse trabalho permite uma resposta a sociedade e ao Hospital Universitário Professor Edgar Santos com relação ao financiamento para realização do procedimento, demonstrando seus avanços positivo ao longo dos anos.

No entanto, durante a construção do trabalho houve algumas limitações e dificuldades, como a organização não padronizada dos prontuários. Para contornar essas limitações que podem interferir no resultado do trabalho, a coleta de dados foi realizadas de forma parcial, os prontuários foram lidos repetidas vezes e de maneira cuidadosa. Os dados coletados foram cruzados com as informações obtidas dos integrantes da equipe de transplante.

Houve uma escassez de trabalho referentes ao tema realizados nos estados do nordeste e principalmente na Bahia, reflexo da recente implantação dos programas e centros de transplante na região do nordeste. Atualmente existem 58 centros de transplante atuantes no Brasil em apenas 15 estados, desses apenas cinco fazem parte do nordeste: Ceará, Pernambuco, Bahia, Rio Grande do Norte e Paraíba. Essa escassez de

trabalhos dificultou uma comparação dos resultados com uma população semelhante a da equipe avaliada. Por tratar-se de uma análise retrospectiva, com os dados obtidos por meio de prontuários, é necessário outro trabalho prospectivo que realize o acompanhamento dos pacientes durante um ano, de forma a obter dados mais precisos que posteriormente serão confrontados com os resultados do trabalho atual.

VII-CONCLUSÕES

1. A sobrevida dos pacientes foi maior no segundo período em estudo em relação ao primeiro (78,4% x 50%);
2. As complicações apresentadas pelos pacientes nos dois períodos em estudo foram as mesmas, o que diferiu foi a frequência, maior no primeiro período;
3. As complicações mais frequentes foram: RCA, alterações em zona 3 e recidiva precoce da doença de base;
4. A causa de óbito mais frequente foi a infecciosa (37,5%);
5. Mudança no esquema de imunossupressão teve impacto na redução da RCA no segundo período (66,6% x 34,4%).

VIII-SUMMARY

BACKGROUND: Liver transplant is advancement in modern hepatology, becoming an alternative for chronic liver diseases that does not benefit from conservative treatment. However, complications can occur at any time post-transplant. The pathological anatomy consists on a fundamental diagnostic method for the identification of these complications. **OBJECTIVE:** To analyze the clinical and pathological events occurred in post-transplant patients undergoing liver transplantation in the state of Bahia, comparing the findings between the years 2004-2007 and 2012. **METHODOLOGY:** This is a series of retrospective and comparative cases that evaluated 109 patients who underwent liver transplantation from 2004 to 2007 (1st period) and 2012 (2nd period) in the state of Bahia. Clinical data were used to assess survival as death and pathology results to evaluate post surgical complications of the two periods under study. **RESULTS:** 77% of the patients were male and 23% female. The average age was 51.94 and 49.92 years in the 1st and 2nd period respectively. The more frequent basis diseases were more, HCV cirrhosis (38.2%) and alcoholic cirrhosis (22.1%). The survival rate was 78.4% in the 2nd period of the study and 50% in the 1st period, reflecting a greater number of deaths in 1st period. The most common cause of death in the two periods under study was infection (37.5% of total patients). Patients in the 1st period had more complications determined by reports of biopsies, the most frequent were: acute cellular rejection (66.6% vs. 34.4%) and changes in zone 3 (62.5% vs. 37.5%). **DISCUSSION:** This study demonstrates the survival and complications after liver transplantation in Bahia. It serves as a basis to evaluate progress in performing the procedure from the very beginning to the present day, allowing maintenance and / or behavioral changes aiming to a better prognosis for patients. **CONCLUSIONS:** The complications and the number of deaths were more frequent in the 1st period under study. We believe that the clinical and surgical technical progress over time have contributed to the best results. However, it is necessary a greater number of studies evaluating complications after transplantation and factors involved allowing the establishment of new prophylaxis and / or therapy.

Keywords: 1.Liver; 2.Transplant; 3. Pathology; 4. Postoperative complications

IX. REFERÊNCIAS

- [1] Castro AF, Castro LPF, Leite VHR, et al. Histological findings in 48 liver transplants: biopsies after reperfusion (time zero) and three to 15 days after transplantation. *J Bras de Patolo e Med Laborat.* 2002; 38(4): 301-306.
- [2] Silva OC, Souza FF, Nejo P, et al. Doação de órgãos para transplantes no Brasil: o que está faltando? O que pode ser feito?. *Arq Bras de Cir Dig* 2011; 24(2).
- [3] Mies S. Transplante de Fígado. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1998; 44(2): 127-134.
- [4] Husberg BS. Treatment of acute and chronic rejection. *Transpl de fíg* 1996: 754-759.
- [5] Freitas JR. Estudo anátomo-patológico de noventa e cinco fígados de pacientes transplantados no estado da Bahia entre 2001 e 2008. Salvador. Dissertação [Mestrado em Patologia Humana] – Fundação Oswaldo Cruz e Universidade Federal da Bahia; 2009.
- [6] Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis os causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 yers. *Liver Transpl* 2001; 7: 801-805.
- [7] Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, et al. Causas de óbito tardio em transplante de fígado. *Rev Assoc Med Bras*, 2003; 49 (2): 177-180.
- [8] Junior CO., Sankarankutty AK, Oliveira RG, Pacheco E. et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2002; 17 (83).
- [9] Ringe B, Quadrenni AL. Review on liver transplantation. *J Amer Gastroent* 1994;89(8):518-26.
- [10] Castro ES, Sankarankutty AK, Texeira AC, et al. Liver transplantation at a university hospital, faculty of the medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo: results for the first 60 recipients. *Transpl Proced*, 2008; 40:785-788.

- [11] Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, et al. Antiviral treatment in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis awaiting liver transplantation. *Ther Clin Risk Manag* 2008 Jun; 4(3): 599–603.
- [12] Silveira F, Silveira FP, Macri MM, Nicoluzzi JEL. Analysis of liver waiting list mortality in Paraná, Brazil. What shall we do to face organ shortage?. *Arq Bras de Cir Dig* 2012; 25(2).
- [13] Lima AS, Martins KPMP, Almeida FC, Faria LC. Migração de pacientes para transplante hepático. *Rev Méd de Minas Gerais* 2011; 21(4).
- [14] Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [homepage na internet]. Número de equipes credenciadas para realização de transplante hepático por estado no Brasil. [Acesso 06 junho 2014]. Disponível em: <http://www.abto.org.br>.
- [15] David AI, Vilella MP, Paes AT, et al. Liver transplant outcome: a comparison between high and low MELD score recipients. *Einstein* 2012 Jan-Mar; 10 (1).
- [16] Roza BDA, Garcia VD, Barbosa SFF. Doação de órgãos e tecidos: relação com o corpo em nossa sociedade. *Acta Paul Enferm* 2010; 23(3): 417-422.
- [17] Coêlho GR. Fatores relacionados à disfunção e não função primária do enxerto no transplante de fígado. Fortaleza. Dissertação [Mestrado em Cirurgia] - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará; 2007.
- [18] Cameron A, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006; 243 (6): 748-753.
- [19] Pereira TS. Infecções pós-transplante de fígado: características e fatores de risco. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Patologia Humana] - Faculdades de Ciências Médicas; 2006.
- [20] Coelho JCU, Matias JEF, Parolin MB et al. Complicações vasculares pós-transplante hepático. *Rev do Col Bras de Cirur* 2000; 27 (6).
- [21] Coelho JCU, Parolin MB, Réa Neto A. Complicações pós-operatórias no transplante hepático. *Cl Bras Med Int* 2001; 10: 357-390.

- [22] Torbenson M, Wang J, Nichols L, Jain A, Fung J, Nalesnik MA. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol* 1998; 11:37-46.
- [23] Gierei B, Kobryn K, Gierei P, Gornicka B. C4d in acute rejection after liver transplantation and its usefulness in differential diagnosis between acute liver rejection and hepatitis C recurrence. *Ann Transplant* 2014 Aug 1;19:373-81.
- [24] Courtney MTJ, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Tratado de Cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna*. 18° ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
- [25] Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsis MA. Biliary complications following liver transplantation. *J Mund de Gastroenterol* 2013; 19(19): 2841-2846.
- [26] Ribeiro JBS, Martins SF, Garcia JHP et al. A terapêutica endoscópica nas complicações biliares pós-transplante hepático. *Arq Bras de Cir Dig* 2012; 25 (4): 269-272.
- [27] Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary complications following liver transplantation. *J Doen Dig Ciên* 2010; 55 (6): 1540–1546.
- [28] Pareja E, Cortês M., Navarro R. Sanjuan F., López R., Mir J. Vascular Complications After Orthotopic Liver Transplantation: Hepatic Artery Thrombosis. *Transpl. Proce.* 2010; 42 (8): 2970-2972.
- [29] Faria LC, Lima AS, Clement WT. Transplante hepático em pacientes com cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C. *Rev Med de Minas Gerais* 2011;1(4).
- [30] Marandola PG, Matos SS, Mattia AL, Rocha AM, Silva JS, Resende MKB. Consultas de enfermagem ao paciente em pré-transplante de fígado: elaboração de um protocolo. *Rev de Enfe do Centro-Oeste Mineiro* 2011; 1 (3).
- [31] Bitencourt AGV, Pinto PNV, Almeida MFA, Cerqueira WS, Assis AM, Rodrigues AMST et al. Incidência e aspectos de imagem do linfoma pós-transplante hepático em crianças. *Rev Radiol Bras* 2012 Jan/Fev ;45(1):7–11.

- [32] Borges MCLA, Batista MOR, Rodrigues AMM, Carvalho OMC. Transplante de fígado no ceará: caracterização da população atendida em 2007. R. pesq.: cuid. fundam. online 2010 out/dez; 2(Ed. Supl.):5-7.
- [33] Garcia JHP, Vasconcelos JBM, Brasil IRC, Costa PEG, Vieira RPG, Moraes MO. Transplante de fígado: resultados iniciais. Rev Col Bras Cir. 2005 Marc/Abr; 32 (2):100-3.
- [34] Portela MP, Neri EDR, Fonteles MMF, Garcia JHP, Fernandes MEP. O custo de transplante hepático em um Hospital Universitário no Brasil. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010; 56 (3).
- [35] Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatite C and liver transplantation. J. de Hepatol. 2001; 35: 666-678.
- [36] Senkerikova R, Frankova S, Sperl J, Oliverius M, Kieslichova E, Filipova H et al. incidental hepatocellular carcinoma: risk factors and long-term outcome after liver transplantation. Transp Prot 2014; 46: 1426-9.
- [37] Sander GB, Picon PD, Amaral KM, Krug BC. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Medicamentos Excepcionais. Portaria SAS/MS nº 469, 2002; Pg: 539-544.
- [38] Samuel D, Müller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. J Med N Engl 1993; 329: 1842-7.
- [39] Lemos AS, Schmeltzer PA, Russo MW. Recurrent hepatitis C after liver transplant. Jor. Mund. Gastroenterol. 2014 Ago. 20 (31): 10668-10681.
- [40] Grassim UM, Ballardini G. Post-liver transplant hepatitis C virus recurrence: An unresolved thorny problem. J Mund Gastr 2014 Ago; 20:11095-11115.
- [41] Guo L, Orrego M, Rodriguez-Luna H, Balan V, Byrne T, Chopra K et al. Living donor liver transplantation for hepatitis C-related cirrhosis: no difference in histological recurrence when compared to deceased donor liver transplantation recipients. Liver Transpl 2006 Abr;12 (4): 560-5.

[42] Coelho JCU, Okawa L, Parolin BM, Freitas ACT, Matias JEF, Matioski AR. Recorrência da Hepatite C após transplante hepático de doador vivo e falecido. *Arq Gastroenterol* 2009 Jan/Mar; 46 (1).

[43] Lian-Yue G, Pei-Yao F, Pei-Dong L, Zhuo-Nan L, Hong-Yu L, Min-Gang X et al. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *Jor. Mund. Gastroenterol.* 2014 Jul; 6(7): 122-128.

[44] Lobo RA, Romão F. Hormônios sexuais femininos e trombose venosa profunda. *J Angiol e Cirur Vas* 2001 dez; 7 (4).

[45] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 1.160 de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígados de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente [portaria na internet]. *Diário Oficial da União* nº 103, de 31 de maio de 2006 [acesso 06 junho 2014]; seção 1, página 52. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160re2.htm>.

X- ANEXO

X.1 Parecer do Comitê de Ética

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das complicações clínico-patológicas no pós-transplante de pacientes submetidos a transplante hepático na Bahia

Pesquisador: Juliana Ribeiro de Freitas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 24019013.8.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 503.356

Data da Relatoria: 19/12/2013

Apresentação do Projeto:

O transplante hepático tornou-se uma realidade terapêutica no Brasil e na Bahia nos últimos anos, retirando da fila de transplantes inúmeros indivíduos com doenças crônicas do fígado. No período pós-transplante diversas complicações podem ocorrer, o que destaca a importância da primeira biópsia protocolar e do acompanhamento clínico para o diagnóstico precoce de tais complicações. Na Bahia, raros são os dados que analisam as complicações clínico-patológica de pacientes submetidos ao transplante hepático, dificultando o delineamento do perfil destes. **OBJETIVOS:** Esse projeto tem como objetivo a análise das complicações clínico-patológicas no pós- transplante hepático de pacientes na Bahia, comparando os achados entre os períodos de 2006 a 2007 e de 2011 a 2012. **METODOLOGIA:** Será realizada uma análise comparativa entre os períodos pré-estabelecidos, por meio da análise de prontuários e laudos das primeiras biópsias realizadas(protocolares ou não) dos pacientes que foram submetidos a transplante hepático pela equipe de transplante hepático do convênio UFBA/ Hospital Português entre os períodos de 2001 e 2013 na Bahia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Geral: Analisar comparativamente as complicações clínico-patológicas ocorridas no período pós-

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 503.356

transplante em pacientes submetidos a transplante hepático no estado da Bahia, comparando os achados entre os anos de 2006 a 2007 e de 2011 a 2012.

Objetivo Secundário:

Específicos: Avaliar as alterações diagnosticadas na primeira biópsia pós-transplante; Descrever as alterações clínicas apresentadas pelos pacientes transplantados até a primeira biópsia protocolar ou primeira biópsia não protocolar; Identificar os casos de recidiva de doença hepática no pós-transplante; Avaliar a sobrevida, em um ano, dos pacientes nos dois períodos estudados, comparativamente; Estabelecer semelhanças e diferenças entre os achados anatomo-patológicos das biópsias de seguimento nos dois períodos estabelecidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- O presente estudo não apresenta risco aos paciente uma vez que a identidade dos mesmo não será revelada (sigilo médico mantido). - O desenvolvimento do projeto não irá interferir no seguimento clínico dos pacientes.

Benefícios:

Servirá como base para traçar o perfil dos pacientes transplantados com relação às complicações mais frequentes no início dos transplantes e atualmente na Bahia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho com boa estruturação metodológica e com relevância na linha de pesquisa proposta.

1- Na avaliação sobre riscos, existe a afirmação da não existência dos mesmos, em virtude da manutenção do sigilo médico. Porém que método será utilizado para a não identificação dos sujeitos da pesquisa não fica claro. Sugere-se discriminar uma metodologia para tal.

2- Termos de apresentação obrigatória presentes e já embasados na nova resolução 466/12 da CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trabalho bem fundamentado e com objetivos claros.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
 Bairro: Canela CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
 PROF. EDGARD SANTOS-
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 503.356

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1ª Andar
 Bairro: Cidade Nova CEP: 40.110-060
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8043 Fax: (71)3283-8140 E-mail: cep.hupes@gmail.com