

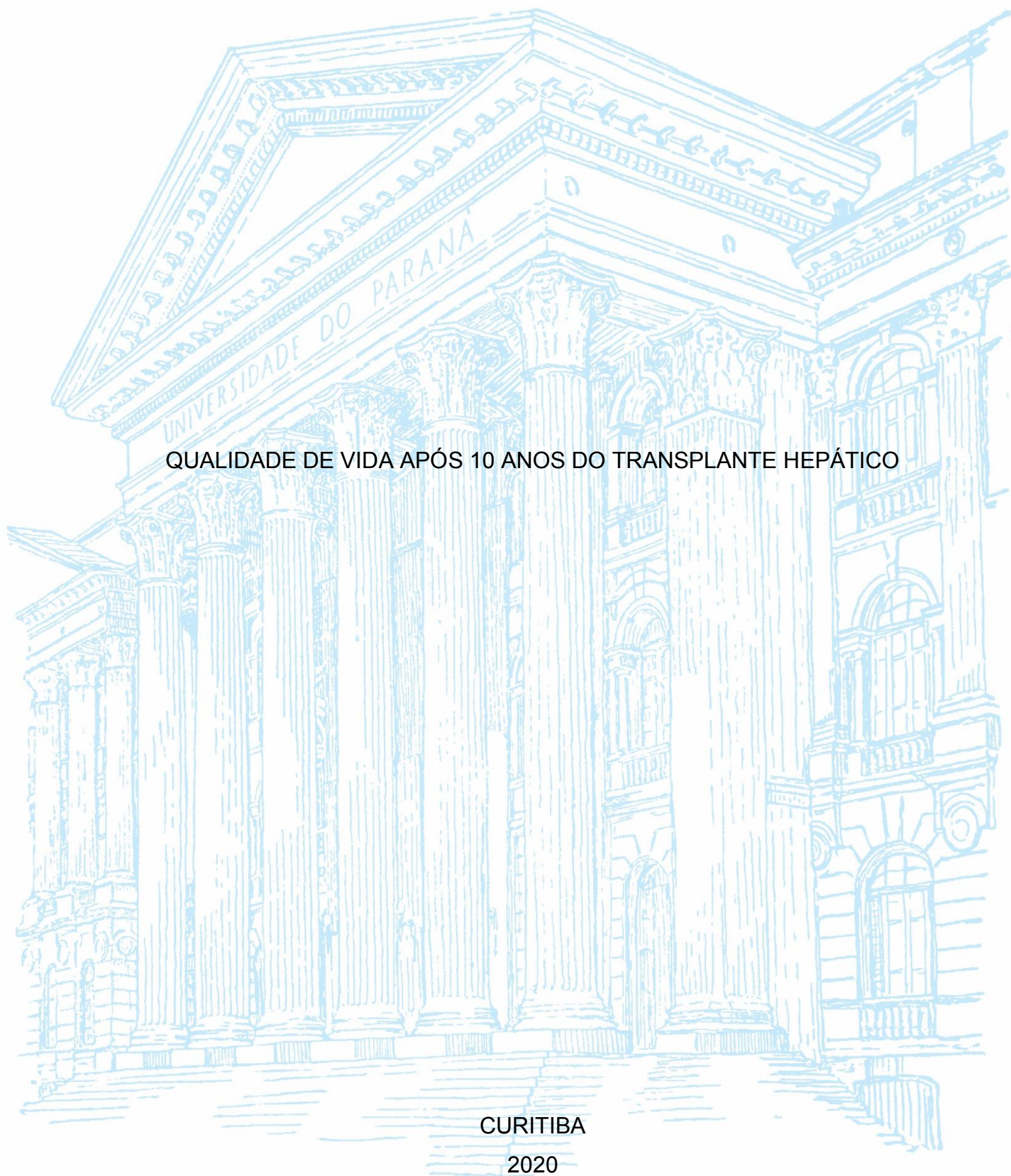
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MICHELI FORTUNATO DOMINGOS

QUALIDADE DE VIDA APÓS 10 ANOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

CURITIBA

2020



MICHELI FORTUNATO DOMINGOS

QUALIDADE DE VIDA APÓS 10 ANOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho

Coorientadora: Prof^a. Dra. Mônica Beatriz Parolin

CURITIBA

2020

D671 Domingos, Micheli Fortunato

Qualidade de vida após 10 anos do transplante hepático [recurso eletrônico] / Micheli Fortunato Domingos. – Curitiba, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho.

Coorientadora: Profa. Dra. Mônica Beatriz Parolin.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Transplante de fígado. 2. Qualidade de vida. 3. Cirrose hepática. I. Coelho, Júlio Cezar Uili. II. Parolin, Mônica Beatriz. III. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WI 770

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA
CIRÚRGICA) - 40001016018P0

ATA Nº450

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRE EM MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA)**

No dia onze de novembro de dois mil e vinte às 08:00 horas, na sala 02C, Rua Padre Camargo, 280 - 2º Andar do Prédio do Setor de Ciências da Saúde, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **MICHELÍ FORTUNATO DOMINGOS**, intitulada: **QUALIDADE DE VIDA APÓS 10 ANOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO**, sob orientação do Prof. Dr. **JULIO CEZAR UILI COELHO**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em **MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA)** da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: **JULIO CEZAR UILI COELHO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)**, **MARCO AURÉLIO RAEDER DA COSTA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)**, **EDUARDO JOSÉ BROMMELSTROET RAMOS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)**. A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela **APROVAÇÃO**. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, **JULIO CEZAR UILI COELHO**, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 11 de Novembro de 2020.



JULIO CEZAR UILI COELHO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MARCO AURÉLIO RAEDER DA COSTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



EDUARDO JOSÉ BROMMELSTROET RAMOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA
CIRÚRGICA) - 40001016018P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MÉDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MICHELI FORTUNATO DOMINGOS** intitulada: **QUALIDADE DE VIDA APÓS 10 ANOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO**, sob orientação do Prof. Dr. JULIO CEZAR UILI COELHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 11 de Novembro de 2020.



JULIO CEZAR UILI COELHO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MARCO AURÉLIO RAEDER DA COSTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



EDUARDO JOSÉ BROMMELSTROET RAMOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus por sempre me guiar e abençoar em todas as minhas conquistas.

Aos meus tios, Alzira Fortunato Teixeira e Narciso Teixeira, aos quais dedico toda minha educação e disciplina. Reconheço que nada seria sem o amor paterno que dedicaram a mim no momento mais difícil da minha vida.

À minha falecida mãe, Silvia Fortunato Domingos, com quem convivi tão pouco e que não pode presenciar todo o meu crescimento, mas que tem meu amor eterno.

Ao meu irmão, Michel Fortunato Domingos, que tem dedicado parte da sua vida aos nossos tios e me permitido, dessa forma, seguir com os meus sonhos.

Ao meu esposo, Egon José Tremel Neto, meu amor, que sempre me ofereceu apoio incondicional em todos os momentos e que me faz ser melhor a cada dia.

Ao Professor Dr. Júlio Cezar Uili Coelho, mestre e orientador, em quem me inspiro desde os primeiros anos da Universidade e cultivo a maior admiração pelo seu trabalho, sua vida científica extraordinária e pelo ser humano justo. Agradeço pela oportunidade de poder partilhar do seu vasto conhecimento e por poder operar ao seu lado, uma das maiores alegrias de toda minha carreira como cirurgiã.

À Professora Dra. Mônica Beatriz Parolin, coorientadora, que sempre contribuiu para o desenvolvimento dessa dissertação.

Aos professores Dr. Eduardo José Brommelstroet Ramos e Dr. Marco Aurélio Raeder da Costa, pelo exemplo como cirurgiões, mestres e amigos, com os quais aprendo diariamente a honrosa missão de ser cirurgiã.

À minha companheira de mestrado, Isabel Roldo Nogueira, por todo apoio e dedicação a esta dissertação.

Agradeço à CAPES, que contribuiu com a bolsa que auxiliou nos gastos com a dissertação.

Ao Professor Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica e ao vice-coordenador, Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias.

Aos professores, diretores e funcionários do Hospital de Clínicas e do Hospital Nossa Senhora das Graças pela formação acadêmica de excelência.

“Aprendi através da experiência amarga a suprema lição: controlar minha ira e torná-la como o calor que é convertido em energia. Nossa ira controlada pode ser convertida numa força capaz de mover o mundo”.

Mahatma Gandhi

RESUMO

O transplante hepático é uma terapia curativa bem estabelecida no tratamento de doenças hepáticas crônicas em estágio terminal. Com os avanços técnicos cirúrgicos e com o surgimento dos novos esquemas imunossupressores, a sobrevida após o transplante aumentou significativamente. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade de vida, a longo prazo, de pacientes submetidos ao transplante hepático cadavérico (THC) em dois hospitais brasileiros. **Métodos:** Os prontuários médicos de todos os pacientes submetidos ao THC e que sobreviveram por mais de 10 anos foram revisados. O questionário internacional validado Short-Form 36, foi empregado para avaliar a qualidade de vida. Os dados dos pacientes foram obtidos de prontuários eletrônicos e protocolos de estudo. **Resultados:** Um total de 342 pacientes foram submetidos ao THC, dos quais 129 estavam vivos e 93 responderam integralmente ao questionário e foram incluídos no estudo. O grupo foi composto por 62 homens (66,6%) e 31 mulheres (33,4%), com média de idade de $40,1 \pm 15,9$ anos. O tempo de seguimento foi de $16 \pm 4,1$ anos. A indicação mais comum de THC foi cirrose hepática causada pelo vírus da hepatite C, 24,7%. O tempo médio de permanência na unidade de terapia intensiva foi de $5,6 \pm 7,9$ dias (mediana de 3 dias) e o tempo de internação total foi de $17,7 \pm 13,3$ dias (mediana de 13 dias). Os pacientes transplantados tiveram pontuações mais baixas do que a população em geral no domínio saúde mental [62,9 (60,1-65,7, IC 95%) vs 74,5, $p < 0,001$]. Em todos os outros domínios, os pacientes transplantados apresentaram scores semelhantes (limitação do aspecto emocional, dor e estado geral de saúde) ou superiores (limitação do aspecto físico, aspectos sociais, capacidade funcional e vitalidade) em relação à população em geral. Capacidade funcional foi menor em pacientes com complicações a longo prazo, maiores de 50 anos ou desempregados. **Conclusão:** A qualidade de vida em pacientes com mais de 10 anos após o THC é similar ou superior ao da população em geral, exceto no domínio saúde mental.

Palavras-chave: Transplante de fígado. Qualidade de vida. Cirrose hepática.

ABSTRACT

Liver transplantation is a well-established therapy for patients with end-stage chronic liver disease. With surgical technical advances, introduction of new immunosuppressive regimens, the survival after transplantation has increased significantly. This study goal was to evaluate the long-term quality of life of patients who underwent cadaveric liver transplants (CLT) in two Brazilian hospitals. **Methods:** Medical records of all patients who underwent CLT and survived over 10 years were revised. The international validated questionnaire Short-Form 36 was employed to assess the quality of life. Patient data were obtained from electronic medical records and study protocols. **Results:** A total of 342 patients underwent CLT, of which 129 were alive and 93 fully answered the questionnaire and were included in the study. The group consisted of 62 men (66.6%) and 31 women (33.4%), with average age of 40.1 ± 15.9 years. Follow-up time was 16 ± 4.1 years. The most common indication of CLT was hepatic cirrhosis caused by hepatitis C virus, 24.7%. The average time in the intensive care unit was 5.6 ± 7.9 days (median 3 days) and the total hospital stay was 17.7 ± 13.3 days (median 13 days). Transplanted patients had lower scores than the general population in mental health [62.9 (95%CI: 60.1-65.7,) vs. 74.5, $p < 0.001$]. In all other domains, transplanted patients had similar (emotional aspect limitation, pain, and general health status) or superior (physical aspect limitation, social aspects, functional capacity, and vitality) scores than the general population. Functional capacity score was lower in patients with long-term complications, who were aged more than 50-years, and unemployed. **Conclusion:** The quality of life in patients with more than 10 years after CLT was similar or superior than the general population, except for the mental health domain.

Key words: Liver transplantation. Quality of life. Liver cirrhosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	HISTÓRIA DO TRANSPLANTE HEPÁTICO	7
1.2	SOBREVIDA E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO	8
1.3	OBJETIVO	9
2	MATERIAIS E MÉTODOS	10
2.1	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	10
2.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	11
3	O ARTIGO: QUALITY OF LIFE AFTER 10 YEARS OF LIVER TRANSPLANTATION	12
4	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30
	ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO SHORT-FORM 36 (SF-36)	33
	ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	40
	ANEXO 3 - PROTOCOLO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO NO JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES	41

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é uma terapia curativa bem estabelecida no tratamento de doenças hepáticas crônicas em estágio terminal e na hepatite aguda fulminante. Apesar de ser um procedimento de alto risco e poder cursar com complicações que requerem maior hospitalização (1), os avanços técnicos cirúrgicos e o surgimento de novos imunossuppressores, proporcionaram um aumento significativo na sobrevida após o transplante (2-4). Vários estudos contemporâneos relatam sobrevida de 90%, após 1 ano de TH, 68-72%, após 10 anos e 48 a 56%, após 18 anos (4,5).

1.1 HISTÓRIA DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

A primeira descrição científica de transplante hepático foi feita em 1955, por Welch. Na ocasião, foi proposto um transplante ectópico do fígado na cavidade abdominal (6,7). Em 1967, Starzl et al. realizaram o primeiro transplante hepático em 1963, porém o paciente faleceu no intra-operatório. Em 1967, a mesma equipe realizou o primeiro TH com sucesso, na Universidade do Colorado, e suas pesquisas foram responsáveis pelos princípios do TH (7,8).

No início, os pacientes recebiam um esquema de imunossupressão não seletivo (azatioprina e corticóides), utilizado no transplante renal (9). Mesmo com os primeiros resultados positivos, a mortalidade era elevada, de até 70%, e os principais responsáveis eram a infecção pós-operatória e a rejeição (7). Em 1979, Calne utilizou a ciclosporina em dois pacientes pós TH e iniciou um novo capítulo na história dos transplantes (10,11).

Em paralelo ao surgimento de novos imunossuppressores, foram desenvolvidas soluções de preservação, tornando possível a captação de órgãos a longa distância e criação de novos centros transplantadores (12,13).

O Brasil acompanhou a era dos transplantes e realizou o primeiro TH em 1968, por Machado e sua equipe, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, mas somente em 1985, os transplantes voltaram a ser realizados (7).

Finalmente, em 1990, o tacrolimus surgiu como terapêutica para os pacientes que apresentavam rejeição mesmo com tratamento imunossupressor convencional

(14,15). Dessa forma, houve aumento significativo na sobrevida, que em conjunto com avanços técnico cirúrgicos, melhor acesso dos pacientes aos centros transplantadores, organização e melhora no sistema de transplantes, tornou o TH um tratamento bem estabelecido no tratamento de doenças hepáticas crônicas em estágio terminal.

1.2 SOBREVIDA E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

A sobrevida é um dos principais parâmetros na qualidade e viabilidade dos transplantes. Diversas sociedades mantem público e ativo os sistemas de informação.

Dados publicados pela UNOS (United Network for Organ Sharing), evidenciaram que a sobrevida de todos os TH realizados nos Estados Unidos em 5 anos, foi de 75% em 2017, dados de 2008 a 2015 (16).

Na Europa, a sobrevida após 5, 10 e 20 anos do transplante hepático é de 71%, 61% e de 41%, respectivamente, segundo dados do European Liver Transplant Registry (1988-2015) (17).

No Brasil, os resultados do TH são escassos e geralmente limitados a relatos de poucos serviços e com pouco tempo de seguimento (18,19). Os dados divulgados pelo Registro Brasileiro de Transplantes 2018 (RBT 2018), mostram sobrevida de 70% após 5 anos do transplante e de 66%, após 9 anos (20). Entretanto, estes dados carecem de uniformidade nos relatos dos serviços e possivelmente não refletem a realidade no Brasil, visto que apenas 60% dos centros de transplante enviaram seus dados completos para a central de transplantes (20).

Com a melhora expressiva na sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante hepático, diversos autores começaram a se preocupar com a qualidade de vida (QV) pós-TH a longo prazo (3,4,21,22). Vários trabalhos, inclusive do nosso centro, avaliaram os diversos aspectos de qualidade de vida dos pacientes transplantados, como crescimento e desenvolvimento, retorno as atividades escolares e ao trabalho, vida sexual e alterações hormonais (3,22-25). Porém, na América Latina, os artigos limitam-se a avaliação da QV a médio e curto prazo (26,27), não existindo, em nossa pesquisa, estudos de qualidade de vida a longo prazo.

1.3 OBJETIVO

- a) Avaliar a qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante hepático cadavérico (THC), após 10 anos do transplante no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e no Hospital Nossa Senhora das Graças Curitiba, Brasil.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os prontuários dos pacientes submetidos a transplante hepático cadavérico foram analisados retrospectivamente, no período de setembro de 1991 a dezembro de 2008, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba, Paraná, Brasil.

Foram obtidos dados demográficos, diagnóstico, classificação Child-Pugh, quadro clínico pré-transplante, complicações relacionadas à cirurgia e sua evolução pós-operatória. Previamente a maio de 2006, quando o MELD (Model for End-Stage Liver Disease) foi oficialmente introduzido no Brasil, este score foi calculado baseado nos exames realizados no dia do transplante. O TH foi realizado de acordo com as técnicas cirúrgicas padrão e por semelhante equipe de cirurgiões, em ambos os hospitais. O protocolo padrão de imunossupressão pós TH, consistiu de tacrolimus ou ciclosporina, azatioprina ou micofenolato de mofetila e prednisona.

2.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Nos pacientes que participaram do estudo foi aplicado o questionário Short Form Health Survey 36 (SF-36) (ANEXO 1), que avalia subjetivamente a QV. Este questionário é utilizado internacionalmente na avaliação da qualidade de vida por diversos autores e foi validado no Brasil em 1999 (28,29). O SF-36 é o questionário mais comumente utilizado para medir a QV (30), pois permite comparar dados de QV de uma diversos grupos de pacientes e de diferentes populações.

O questionário é constituído de 36 itens, fornecendo pontuação em oito dimensões da qualidade de vida: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental. Para cada questão foi atribuída uma nota e o cálculo realizado conforme protocolo do questionário SF-36, composto pela etapa da ponderação de dados (fase 1) e cálculo do Raw Scale (fase 2), com notas variando de 0 a 100, sendo 100 a melhor pontuação (ANEXO 1).

Todos os pacientes que realizaram transplante hepático cadavérico antes de 31 de dezembro de 2008 e estavam vivos, foram contactados por telefone ou email. Uma parcela dos participantes do estudo responderam ao questionário, que foi previamente explicado pelo entrevistador, durante as consultas ambulatoriais e o

restante preferiu responder por telefone/email às questões. Todos os pacientes receberam e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram assegurados da confidencialidade da pesquisa.

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram expressos em média \pm desvio padrão, mediana (mínimo e máximo) e outros com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Na comparação da qualidade de vida (QV) em relação a idade na época do transplante, ao gênero, atividade remunerada atual e complicações tardias, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para análise da QV dos paciente pós TH em relação a população geral do Brasil e da região Sul do país (28,29) foi utilizado o teste t Student, comparando-se as médias de cada grupo.

Todos os testes foram expostos ao nível de significância de 5% e foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$. Para confecção dos gráficos e análise dos dados foi utilizado o software SPSS 22.0.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) 91362818.7.0000.0096 (ANEXO 2).

3 ARTIGO

Os dados da presente dissertação foram submetidos à análise e aceito para publicação na revista científica *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, ISSN 1841-8724, em 06/08/2020 (fator de impacto em 2019: 2.351; índice H – Scopus 2018: 42) (ANEXO 3).

Quality of Life After 10 years of Liver Transplantation

Micheli F. Domingos, Júlio C. U. Coelho, MD, Isabel R. Nogueira, Mônica B. Parolin, Jorge E. F. Matias, Alexandre C. T. de Freitas, Clementino Zeni Neto, Eduardo J. B. Ramos

The Liver Transplantation Division of the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná and Nossa Senhora das Graças Hospital, Curitiba, Brazil.

Correspondence to Julio Coelho, MD, PhD, Department of Surgery, Hospital de Clinicas, Federal University of Paraná.

Rua General Carneiro 181- 7º andar

80060-900 Curitiba (PR), Brazil

Tel: +55 41 33223789

e-mail: coelhojcu@yahoo.com.br

ABSTRACT

Aim: This study goal was to evaluate the long-term quality of life of patients who underwent cadaveric liver transplants (CLT) in two Brazilian hospitals.

Methods: Medical records of all patients who underwent CLT and survived over 10 years were revised. The international validated questionnaire Short-Form 36 was employed to assess the quality of life. Patients data were obtained from electronic medical records and study protocols.

Results: A total of 342 patients underwent CLT, of which 129 were alive and 93 fully answered the questionnaire and were included in the study. The group consisted of 62 men (66.6%) and 31 women (33.4%), with average age of 40.1 ± 15.9 years. Follow-up time was 16 ± 4.1 years. The most common indication of CLT was hepatic cirrhosis caused by hepatitis C virus, 24.7%. Transplanted patients had lower scores than the general population in mental health [62.9 (95%CI: 60.1-65.7,) vs. 74.5, $p < 0.001$]. In all other domains, transplanted patients had similar (emotional aspect limitation, pain, and general health status) or superior (physical aspect limitation, social aspects, functional capacity, and vitality) scores than the general population. Functional capacity score was lower in patients with long-term complications, who were aged more than 50-years, and unemployed.

Conclusions: The quality of life in patients with more than 10 years after CLT was similar or superior than the general population, except for the mental health domain.

Key words: liver transplantation – quality of life – liver cirrhosis.

Abbreviations: BMI: body mass index; CLT: cadaveric liver transplants; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; LT: liver transplantation; MELD: model for end-stage liver disease; QOL: quality of life.

INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is a well-established therapy for patients with end-stage chronic liver disease and acute fulminant hepatitis. Initially, LT was a high-risk procedure, with extensive mortality. However, with surgical technical advances, introduction of new immunosuppressive regimens, and improvements in the hospital care of patients, survival after transplantation has increased significantly [1-3]. Several contemporary studies have reported 90% survival after 1 year of LT, 75% after 5 years and 70% after 10 years [3, 4].

With the significant improvement in survival of patients undergoing LT, several authors have begun to focus attention on quality of life (QOL) after LT [2, 3, 5, 6]. Complete recovery from the procedure may take several months due to pre-LT debilitated general status and the frequent occurrence of significant complications following LT. Some patients may have recurrence of their primary disease, such as viral hepatitis, immunological diseases, and hepatocellular carcinoma. In addition, all liver transplant recipients require lifelong treatment with immunosuppressive agents and regular followup to detect and treat long-term complications.

Several studies have evaluated the various aspects of QOL after LT, such as growth and development, return to school and work, sex life and hormonal changes [3, 6]. However, in Latin America, most of these evaluations are limited to patients undergoing LT in the short term [7, 9]. To the best of our knowledge there are no Latin America studies that assessed the long-term QOL of patients who underwent LT.

The aim of the present study was to evaluate the QOL of patients who underwent cadaveric liver transplants (CLT) after 10 years of transplantation at the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná and at the Nossa Senhora das Graças Hospital Curitiba, Brazil, and to identify potential factors that might be associated with impaired QOL.

METHODS

Medical records of all patients with more than 10 years LT performed at the University Hospital of the Federal University of Paraná and Nossa Senhora das Graças Hospital, Curitiba, Brazil, by the same transplantation team, were retrospectively evaluated.

Data regarding patient demographics, diagnosis, ChildPugh classification, peri-transplant clinical factors, transplant technique, graft function and complications were obtained from electronic medical records and study protocols. Before May 2006, when MELD (Model for End-Stage Liver Disease) was officially introduced in Brazil, this score was retrospectively calculated based on the exams performed on the day of the transplantation. Liver transplantation was performed using standard surgical techniques. After LT, patients were placed on standard immunosuppressive protocol consisting of tacrolimus or cyclosporine, azathioprine or mycophenolate mofetil, and prednisone.

Subjective QOL was assessed through Short-Form 36 (SF36), a generic, self-rated health survey designed to compare health status across diverse populations. This questionnaire is an internationally accepted general QOL survey validated by several authors, included for application in Brazilian population [10, 11] and is the most commonly used generic questionnaire [12]. It offers broad-spectrum questions applicable to a variety of patient groups and enables comparison between different populations.

The questionnaire includes 36 questions divided into 8 subscales on general health, physical functioning, physical role functioning, bodily pain, mental health, emotional role functioning, social functioning, and vitality, as well as aggregate scores for physical and mental health. For each question, a score was attributed. Calculation was performed according to the SF-36 questionnaire protocol, composed by the data weighting phase and raw scale calculation phase 2, with scores ranging from 0 to 100.

All patients who underwent LT in our Hospitals before December 31, 2008, known to be alive and whom we had a telephone number or an e-mail address were contacted. The study was duly explained to the patients. A letter with explanations, the SF-36 questionnaire, and the consent form to participate of this study were given personally or sent to the patients by e-mail. A few patients preferred to answer the questionnaire by phone or completed the questionnaire during routine medical consultation. Strict confidentiality was assured, and it was made clear that the transplant members would not have access to answers from any individual patient.

Values were expressed as average with standard deviation (average \pm SD), median (minim-maxim values) and others with 95% confidence interval (95%CI). To evaluate the QOL in relation to the age at the transplant day, the gender, employment and late complications, the Mann-Whitney nonparametric test was applied. To analyze

the QOL of the patients in relation to the average of the general population and the population of the South of Brazil, the student t test for a sample was used, comparing the averages of each SF-36 domain for the analyzed population [10, 11]. Results with p value <0.05 were considered as statistically significant. The statistical software SPSS 22.0 was employed to organize the charts and analyze the data.

The protocol of this study was approved by the Research Committee of the University Hospital of the Federal University of Paraná, Brazil (CAAE 91362818.7.0000.0096).

RESULTS

A total of 420 patients underwent 440 LTs in the period of September of 1991 through December of 2008. There were 342 patients who underwent CLT and 78 patients who were subjected to living donor LT. Of the patients who underwent CLT, 129 (37.7%) were alive on December 31, 2018 (Fig. 1). In addition to the patients who were subjected to living donor LT and the ones who died, we excluded from the study patients who had no follow-up in our hospital (n= 29), who opted not to participate in the research or did not answer all the questions (n=5) and who had incomplete medical records (n=2). The remaining 93 patients were subjected to the study. Clinical and epidemiological characteristics of the 93 patients who have participated in the study are shown in Table I.

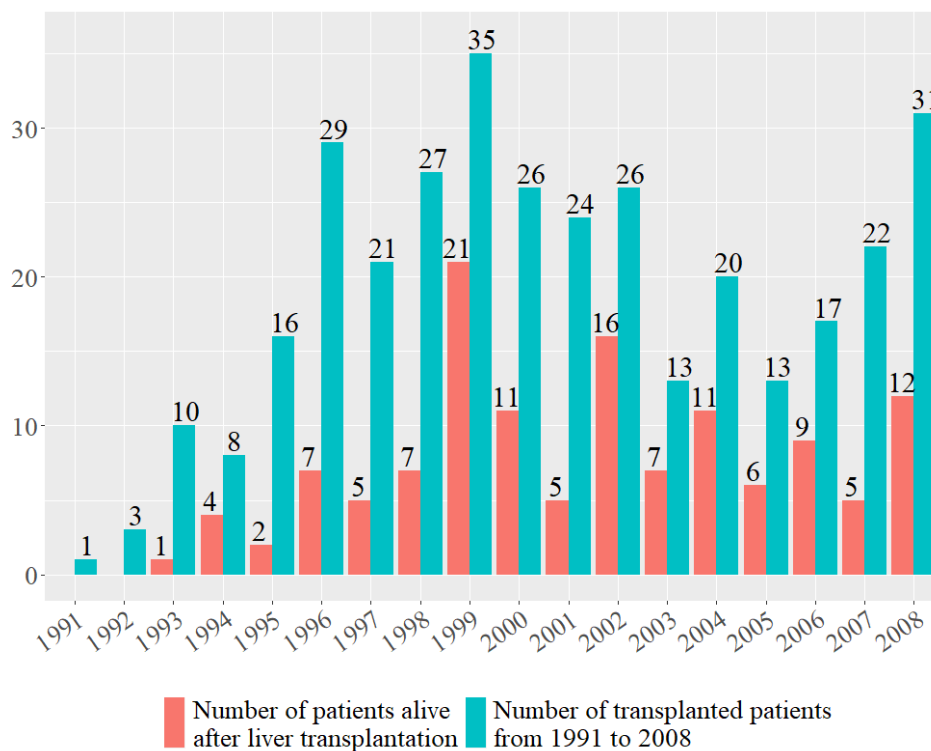


Fig. 1. Number of transplanted patients from 1991 to 2008 and the number of those who were alive until 2018 and have participated in the study.

There were 62 men (66.6%). The average age was 40.1 ± 15.9 years (9-66) at the time of transplantation, with average body mass index (BMI) of 24.5 ± 4.5 Kg/m² (14.3-40.1 Kg/m²) for n=86. At the time of the study the average age was 56 ± 15.1 years (24-82). The average follow-up time was 16 ± 4.1 years (10-25).

Child-Pugh classification and MELD score were used to determine the severity of the liver disease. MELD ranged from 9 to 40 points (n=74), with an average of 16.9 ± 5.1 and median of 16 points (Table I). For this purpose, additional points were not added to the MELD score of patients with associated hepatocellular carcinoma. Of the 83 patients who had the classification of Child-Pugh available in the medical records, 14 (17%) were Class A, 49 (59%) Class B and 20 (24%) Class C.

Table I. Demographic data and indications for liver transplant

Characteristics of transplanted patients, n=93	
Age at the time of transplantation (years)*	40.1 ± 15.9
Age at the time of study analysis (years)*	56 ± 15.1
Gender, N (%)	
Male	62 (66.6)
Follow-up time (years)^	16 (10-25)
BMI (kg/m ²)*, n=86	24.5 ± 4.5
Child-Pugh classification, n=83, N (%)	
A	14 (17)
B	49 (59)
C	20 (24)
MELD score*, n=74	16.9 ± 5.1
Blood type, n=79, N (%)	
A	26 (33)
B	8 (10.1)
AB	4 (5)
O	41 (51.9)
Indications for liver transplantation, n=93	
Hepatitis C virus	23 (24.7)
Hepatitis B virus	17 (18.3)
Autoimmune hepatitis	16 (17.2)
Alcoholic cirrhosis	15 (16.2)
Cryptogenic cirrhosis	6 (6.4)
Primary sclerosing cholangitis	4 (4.3)
Metabolic cirrhosis*	3 (3.2)
Budd Chiari disease	3 (3.2)
Primary biliary cirrhosis	2 (2.2)
Others**	4 (4.3)

Metabolic cirrhosis*: Wilson's disease (n=1); Alpha 1 antitrypsin deficiency (n=2). Others**: Giant hepatic adenoma (n=1); Alagille Syndrome (n=1); steatohepatitis (n=1); Familial amyloid polyneuropathy (n=1). *: values expressed as average ± standard deviation; ^: values expressed as median (min-max). Observation: hepatocarcinoma associated (n = 11).

The most common indications for cadaveric liver transplantation (CLT) were liver cirrhosis caused by hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV), representing 24.7% and 18.3% of causes, respectively. The remaining indications are

listed in Table I. All patients with alcoholic cirrhosis had abstained from alcohol for at least 6 months prior to LT.

Early postoperative complications occurred within 30 days of CLT or until patient discharge and were observed in 52 patients (66%). Acute liver rejection was the main complication (34.6%) and pulse therapy was used as treatment in 88.8% of the cases (16 out of 18 patients).

Late postoperative complications were defined as any complication that occurred from the 30th postoperative day until the day of the last evaluation for data collection for the present manuscript. Seventy patients (75.3%) had one or more complications. Of 23 patients with HCV hepatitis who underwent LT, 18 had viral recurrence (78%). Only 6 patients with HCV recurrence were treated with ribavirin.

Late complications were divided into four categories: cardiovascular and renal diseases (n=35; e.g., arterial hypertension, renal dysfunction), hepatitis C virus recurrence (n=18), biliary duct stricture and other complications (n=22; e.g., rejection, abdominal hernia, lymphoma). Five patients developed de novo malignancy after LT, three posttransplant lymphoproliferative diseases, 1 prostate carcinoma, and 1 skin cancer. All patients responded well to treatment, with no tumor recurrence. No hepatocellular carcinoma recurrence or de novo was recorded in the present study, which included only patients who survived more than 10 years after LT. Twenty-three patients (24.7%) had no late complications. Patients with late complications needed more posttransplant hospital readmissions than patients without late complications (4.2 ± 0.5 vs. 1.3 ± 0.1 ; $p=0.01$).

Retransplantation was performed in 5 patients (5.4%) due to chronic rejection (n=3) and hepatic artery thrombosis (n=2). The surgery was performed 2.9 ± 3.5 years after the initial transplant. One patient needed a third transplant, performed three days after the second, due to hepatic artery thrombosis.

In comparison with data obtained from the general Brazilian population constituted of 12,423 randomly selected Brazilian men and women aged 18 years old or more from urban and rural areas of all five Brazilian regions who completed the SF36 questionnaire (Social Dimensions of Inequalities Study), our study showed some important findings. The data were expressed as average with 95%CI in transplanted patients vs. average of general Brazilian population. Transplanted patients had lower scores than the general population in mental health [62.9 (95%CI: 60.1-65.7,) vs. 74.5, $p<0.001$]. In all other domains, transplanted patients had similar (emotional aspects,

pain, and general health status) or superior (physical aspects, social aspects, functional capacity and vitality) scores than the general population (Table II).

When compared with the population of the south Brazilian region, transplanted patients had also lower scores in mental health [62.9 (95%CI: 60.1-65.7) vs. 73.8, $p < 0.001$] (Table II). In all other domains, transplanted patients had a better quality of life, except in the general health status [69.3 (95%CI: 65.8-73) vs. 71.1, $p = 0.307$], in which there was no difference between the two groups.

Transplanted patients were also divided into groups and quality of life compared according to age, gender, and posttransplant employment (Table III) and occurrence of late complications (Table IV). These data were expressed in average \pm SD. Functional capacity score was better in transplanted patients with ≤ 50 years than in patients with > 50 years (92.8 ± 10.8 vs. 83.4 ± 23.7 , $p = 0.026$) and in employed than in non-employed (94.9 ± 9.3 vs. 85 ± 20 , $p = 0.01$) (Table III). The social aspects score was lower for females than males (84.7 ± 18.4 vs. 91.1 ± 19.8 , $p = 0.018$) (Table III).

Late complications showed a significant association with some aspects of quality of life. Functional capacity was worse in patients that had cardiovascular and/or renal complications and HCV recurrence than in patients who had no complications (Table IV).

Table II. Comparison of quality of life between transplanted patients vs. the general Brazilian population (BP) and vs. South of BP

SF-36 Domains	Transplanted patients (n = 93) (95%CI)	General BP (n = 12,423)	p	South of BP (n = 755)	p
EA	81.3 (73.7-88.9)	81.7	0.922	70	0.004
PA	86.6 (80.4 – 92.8)	77.5	0.005	74.7	<0.001
SA	88.9 (85-93)	83.9	0.014	78.3	<0.001
FC	89.9 (86.5-93.3)	75.5	<0.001	82.4	<0.001
Pain	80.3 (75.6-84.9)	76.7	0.132	67.5	<0.001
GHS	69.3 (65.8-73)	70.2	0.609	71.1	0.307
MH	62.9 (60.1-65.7)	74.5	<0.001	73.8	<0.001
VT	80.7 (76.8-84.7)	71.9	<0.001	66.8	<0.001

Note: EA: emotional aspects; PA: physical aspects; SA: social aspects; FC: functional capacity; GHS: general health status; MH: mental health; VT: vitality

Table III. Comparative analysis of SF-36 domains of transplanted patients according to age, gender and employment

SF-36 Domains	Age ≤ 50 years (n = 64)	Age > 50 years (n = 29)	p	Female (n = 31)	Male (n = 62)	p	Non- Employed (n = 50)	Employed (n = 43)	p
EA	78.5 ± 39.2	87.5 ± 30.9	0.373	73.6 ± 41.7	85.2 ± 33.9	0.130	80.9 ± 37.5	81 ± 37.2	0.991
PA	87.5 ± 29.5	84.5 ± 31.6	0.576	80.6 ± 33.4	89.5 ± 28.1	0.149	83.3 ± 32.3	89.5 ± 27.9	0.303
SA	91.2 ± 15.5	84 ± 25.8	0.517	84.7 ± 18.4	91.1 ± 19.8	0.018	85.7 ± 23.6	92.7 ± 13.1	0.396
FC	92.8 ± 10.8	83.4 ± 23.7	0.026	87.9 ± 16.5	90.9 ± 16.5	0.287	85 ± 20	94.9 ± 9.3	0.01
Pain	81.7 ± 21	76.9 ± 25.8	0.482	73.2 ± 26.1	83.8 ± 19.9	0.080	74.9 ± 26.4	85.7 ± 16.3	0.068
GHS	69.6 ± 17	68.5 ± 16.6	0.701	71.2 ± 18.3	68.4 ± 16.2	0.215	67.6 ± 16.2	70.7 ± 17.9	0.266
MH	62.1 ± 13.7	64.7 ± 13	0.265	63.7 ± 11.9	62.5 ± 14.4	0.990	63.1 ± 16	62.7 ± 10.5	0.131
VT	82.1 ± 18.2	77.7 ± 21.6	0.366	76.3 ± 19.9	83 ± 18.8	0.069	77.5 ± 21.9	83.9 ± 15.9	0.190

For abbreviations see Table II

Table IV. Comparative analysis of SF-36 domains of transplanted patients according to absence or presence of late complications

SF-36 Domains	Absence of late complications (n = 23)	Cardiovascular and renal complications (n = 35)	p	HCV recurrence (n = 18)	p	Biliary duct complications (n = 18)	p
EA	83 ± 37.8	79.6 ± 39.4	0.669	73.4 ± 41.3	0.432	89.2 ± 31.5	0.578
PA	93.5 ± 22.9	85.7 ± 31.7	0.256	83.8 ± 30.5	0.302	90.3 ± 28.6	0.779
SA	92.9 ± 11.2	87.9 ± 23.2	0.916	84.6 ± 27.4	0.685	88.2 ± 19.4	0.755
FC	94.1 ± 9.7	86.1 ± 21.7	0.040	79.4 ± 29.2	0.032	93.9 ± 9.2	0.424
Pain	83.5 ± 21.8	78.2 ± 21.8	0.326	79.4 ± 23.5	0.626	80.5 ± 28.0	0.941
GHS	68.3 ± 17	69.9 ± 16.4	0.886	67.3 ± 19.2	0.745	72.7 ± 14.7	0.344
MH	63.5 ± 12.4	65.7 ± 10.6	0.454	64.5 ± 12.1	0.725	63.1 ± 15.8	0.638
VT	87.2 ± 16.9	80.6 ± 16.6	0.053	76.2 ± 20.9	0.075	79.2 ± 21.2	0.092

For abbreviations see Table II

DISCUSSION

There is a dearth of data on long-term survival and QOL after LT in Latin America. The few publications on this subject is limited to patients with follow-up less than 5 years after LT [7-9]. The present study includes patients who were subjected to CLT with at least 10-year survival. Our 37.7% survival for patients with more than 10 years after CLT is lower than that of most American and European institutions. Our average follow-up time was 16 years.

Presently, 10-year survival rate of patients subjected to LT in the United States and Europe is 50 to 60% [2,3,5,6,12,13]. This difference is possibly due to several

medical limitations of developing countries, such as Brazil, mainly shortage of appropriate hospital resources and patients' economic and cultural differences.

The outcome of LT has improved dramatically over the past two decades in terms of reducing the morbidity and mortality. It is also of paramount importance to determine whether the LT is able to restore the QOL [4, 13]. Several studies have evaluated the various aspects of QOL after LT, such as growth and development, return to school and work, sex life and hormonal changes, both in short-term and long-term after the transplant [3, 14-19]. These studies have documented a significant QOL improvement, with most patients returning to normal life.

Several studies demonstrated that QOL improves and remains stable over the years after transplantation but does not reach the level of the general population in one domain, namely physical activity [1-3, 5, 12]. This may be due to the presence of comorbidities, side-effects of immunosuppressors, and recurrence of liver disease in some patients.

There is, however, little information on the long-term QOL in patients after LT in Latin America [7-9, 14-16]. Long-term follow-up for LT has been defined as at least 5 years duration based on average, median or final recorded time of follow-up [3]. Our report presents the findings of a single-transplant team study of QOL in patients with more than 10 years after successful LT.

The World Health Organization Committee for QOL defined that QOL is a "multidimensional construct that is affected by physical health, psychological health, functional status, social relationships, personal beliefs" [20]. The method of QOL evaluation used in our study was the SF-36, which has been validated in several countries, including in Brazil. This QOL questionnaire was developed by Ware and Sherbourne [10] in the English language and translated and validated in Brazil by Ciconelli et al. [11] in 1999. It assesses 8 domains on general health, functional capacity, physical aspects, bodily pain, mental health, emotional aspects, social functioning, and vitality.

Our study showed that mental health was the only QOL domain lower in CLT patients than the general Brazilian population [21] or the population of the southern region of the country [22]. In all other QOL domains, CLT had similar or superior scores than the general or southern population of Brazil. A possible explanation for mental health status to be the only QOL domain that was reduced in our study may be related to the distress and fear reported by our patients of depending exclusively on the

Federal Brazilian Government to obtain expensive medications (e.g. immunosuppressants, antivirals), and to perform surgical procedures to treat potential complications for the rest of their lives. Other authors have also reported lower mental health scores following LT, possibly due to fear of losing disability or Medicaid benefits, adverse effects of medications, recurrence of liver disease, and other potential complications [23, 24].

Several studies demonstrated that the socioeconomic status, such as marital status, education level, social support, income, profession, and employment are crucial factors that influence QOL after LT [3, 12, 25]. Since Brazil is a large country with enormous socioeconomic and cultural differences between the Brazilian regions, we considered that it was important to compare QOL of the CLT patients not only with that of the general population, but also with that of the south Brazilian region, where our hospitals are located. Another important aspect that should be considered is the gratitude that most patients have for the success of the transplant. This may have contributed to a positive result in QOL of our study.

Contrary to our findings, the studies from the transplant centers at the University of California, USA and at the University of Cambridge, England, showed no mental health domain difference between transplanted patients and the general population [1, 5]. These two studies have also demonstrated that physical aspects domain was inferior in transplanted patients. Our study as well as that of Drent et al. [26] showed no reduction in physical aspects in transplanted patients. The QOL evaluation is difficult and conflicting results may be due to different questionnaires employed and distinct patients' expectation. QOL of some patients is already diminished prior to the LT due to the physical, emotional, and social limitations imposed by the liver disease. Therefore, it is not surprising that many patients may compare positively their present QOL with the one they had before the LT.

Similar to our findings, several studies demonstrated no reduction in other QOL domains assessed (general health, physical aspects, bodily pain, emotional aspects, social aspects and vitality) in transplanted patients as compared to the general population [1, 5, 12].

Social factors, such as marital status, family support, and employment are important factors to improve QOL following LT [12, 28]. These factors help to restore the functional role of the patients in society. Similar to Desai et al. [1] and Zahn et al. [27], we observed that the functional capacity score was better in LT recipients with

≤50 years of age and in patients employed after the transplant. We also recorded that the social aspect score was lower in females than in males.

Presence of long-term complications following LT, such as HCV recurrence, cardiovascular complications, and renal complication, may impact QOL of LT recipients [12, 28]. Most patients with these severe complications may need repeated hospital readmissions for evaluation and treatment. In addition to the physical suffering, these patients may experience anxiety, stress, depression, and expectation reduction. These important changes may contribute to QOL reduction. As previously demonstrated by other authors, the present study showed a reduced functional capacity in patients with these late complications [12, 23, 24, 28].

Mental health domain reduction observed in our transplanted patients is an important finding. Transplanted patients should have routine mental health evaluation and therapeutic measures instituted when mental health changes are recognized. A multidisciplinary approach with psychological treatment and social intervention may be helpful for rehabilitating these patients.

The major strength of our study is the large number of patients with more than 10 years of survival after liver transplantation. In addition, the percentage of living patients who have participated in the study is high.

The major limitation of our study is the retrospective evaluation of the data of our patients. This is minimized because all medical and surgical procedures were coordinated and supervised by the same transplant team and the data were retrieved from electronic medical records and study protocols.

CONCLUSIONS

In our study QOL in patients with more than 10 years after LT is similar or superior than in the general population, except for the mental health domain which is inferior.

Conflicts of interest: None to declare.

REFERENCES

1. Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1473–1479. doi:10.1002/lt.21561
2. Sullivan KM, Radosevich DM, Lake JR. Health-related quality of life: Two decades after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:649-654. doi:10.1002/lt.23855
3. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: A systematic review of long-term quality of life. *Liver Int* 2014;34:1298- 1313. doi:10.1111/liv.12553
4. Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000;232:490-500. doi:10.1097/00000658-200010000-00004
5. Duffy JP, Kao K, Ko CY, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation. *Ann Surg* 2010;252:652-661. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f5f23a
6. Belle SH, Porayko MK, Hoofnagle JH, Lake JR, Zetterman RK. Changes in quality of life after liver transplantation among adults. *Liver Transpl Surg* 1997;3:93-104. doi:10.1002/lt.500030201
7. Sanchez C, Eymann A, De Cunto C, D'Agostino D. Quality of life in pediatric liver transplantation in a single-center in South America. *Pediatr Transplant* 2010;14:332-336. doi: 10.1111/j.1399- 3046.2009.01225.x
8. Benítez C, Wolff R. Current status and future challenges of liver transplantation programs in Chile. *Liver Transpl* 2018;24:1757–1761. doi:10.1002/lt.25332
9. Hernández-Ruiz V, García-Lara JMA, Zamudio-Rodríguez A, GarcíaJuárez I, Avila-Funes JÁ. Liver transplantation in Mexican older adults: A comparative single-center study. *Rev Gastroenterol Mex* 2019;84:455- 460. doi:10.1016/j.rgmex.2018.09.003
10. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.

11. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999;39(3):143-150.
12. Onghena L, Develtere W, Poppe C, et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. *World J Hepatol* 2016;8:749-756. doi:10.4254/wjh.v8.i18.749
13. Carr AJ, Higginson IJ. Are quality of life measures patient centred? *BMJ* 2001;322:1357-1360. doi:10.1136/bmj.322.7298.1357
14. Coelho JCU, de Freitas ACT, Matias JEF, Pissaia A Jr, de Godoy JL, Zeni JOV. Sexual dysfunction in males with end-stage liver disease: Partial recovery after liver transplantation. *J Liver Dis Transplant* 2014;3:1-4. doi:10.4172/2325-9612.1000122
15. Coelho JCU, Matias JEF, Zeni Neto C, de Godoy JL, Canan Junior LW, Jorge FMF. Função sexual de homens submetidos a transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:413-417. doi:10.1590/S0104-42302003000400033
16. Parolin MB, Rabinovitch I, Urbanetz AA, Scheidemantel C, Cat ML, Coelho JCU. Impact of successful liver transplantation on reproductive function and sexuality in women with advanced liver disease. *Transplant Proc* 2004;36:943-944. doi:10.1016/j.transproceed.2004.03.124
17. Castro GRA, Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, de Freitas ACT. Insulin-like growth factor I correlates with MELD and returns to normal level after liver transplantation. *Ann Transplant* 2013;18:57-62. doi:10.12659/AOT.883819
18. Nitsche R, Coelho JCU, de Freitas ACT, Zeni Neto C, Martins E. Testosterone changes in patients with liver cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation and its correlation with MELD. *Arq Gastroenterol* 2014;51:59-63. doi:10.1590/s0004-28032014000100012
19. Zacharias BT, Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, de Freitas ACT, de Godoy JL. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Rev Col Bras Cir* 2014;41:421-425. doi:10.1590/0100-69912014006007

20. World Health Organization Committee. WHOQOL measuring quality of life. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1997;16-17. Available at:<https://apps.who.int/iris/handle/10665/63482>
21. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the short form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol* 2013;16:889-897. doi:10.1590/s1415-790x2013000400009
22. Cruz LN, Fleck MP, Oliveira MR, et al. Health-related quality of life in Brazil: Normative data for the SF-36 in a general population sample in the south of the country. *Cien Saude Colet* 2013;18:1911-1921. doi:10.1590/s1413-81232013000700006
23. Burra P, Germani G. Long-term quality of life for transplant recipients. *Liver Transpl* 2013;19 (Suppl 2):S40–S43. doi:10.1002/lt.23725
24. De Bona M, Ponton P, Ermani M, et al. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J Hepatol* 2000;33:609-615. doi:10.1016/S0168-8278(00)80012-4
25. Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl* 2009;15Suppl 2:S42-S49. doi:10.1002/lt.21911
26. Drent G, Graveland CW, Hazenberg BP, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid* 2009;16:133-141. doi:10.1080/13506120903090726
27. Zahn A, Seubert L, Jünger J, et al. Factors influencing long-term quality of life and depression in German liver transplant recipients: A single-centre cross-sectional study. *Ann Transplant* 2013;18:327-335. doi:10.12659/AOT.883962
28. Kousoulas L, Neipp M, Barg-Hock H, et al. Health-related quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:1052-1058. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00733.x

4 CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstra que a qualidade de vida em pacientes com mais de 10 anos após o transplante hepático cadavérico no Hospital de Clínicas – UFPR e no Hospital Nossa Senhora das Graças é semelhante ou superior ao da população geral do Brasil e da região Sul, exceto no domínio saúde mental.

Foi evidenciado que a capacidade funcional foi melhor em pacientes que realizaram o THC com 50 anos ou menos e também naqueles que estão empregados atualmente. Além disso, foi constatado que as mulheres possuem menor escore em aspectos sociais em relação aos homens e que os paciente com recorrência do vírus da hepatite C e aqueles que apresentaram complicações crônicas cardiovasculares/renais, tiveram pior capacidade funcional.

REFERÊNCIAS

1. SHIFFMAN M. L. et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1995-2004. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v.6, p. 1170-1187, 2006.
2. WATSON, C. J. et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. **Liver Transplantation**, Philadelphia, v. 14, n. 10, p. 1473-1479, 2008. doi:10.1002/lt.21561.
3. SULLIVAN, K. M.; RADOSEVICH, D. M.; LAKE, J. R. Health-related quality of life : Two decades after liver transplantation. **Liver Transplantation**, Philadelphia, v. 20, p. 649-654, 2014. doi:10.1002/lt. 2014.
4. YANG, L. S. et al. Liver transplantation: A systematic review of long-term quality of life. **Liver International**, Oxford, v. 34, n. 9, p. 1298-1313, 2014. doi:10.1111/liv.12553.
5. JAIN, A. et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 232, n. 4, p. 490-500, 2000.
6. WELCH, C. S. [Liver graft]. **Maroc Medical**, v. 34, n.359, p. 514-515, 1955. French.
7. MEIRELLES JR., R. F. et al. Transplante de fígado: histórias, resultados e perspectivas. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 149-152, 2015. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164
8. STARZL, T. E. Homotransplantation of the liver in humans. **Surgery and Gynecology and Obstetrics**, Chicago, v. 117, p. 659-676, 1963.
9. CHRISTENSEN, E.; NEUBERGER, J.; CROWE, J. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary cirrhosis: final results of an international trial. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 89, p. 1084-1091, 1985.
10. CALNE, R.Y. et al. Cyclosporin: A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet**, London, v. 2, n. 8151, p. 1033-1036, 1979.
11. IWATZUKI, S.; STARZL, T. E.; TODO, S. Experience in 1000 liver transplants under cyclosporine therapy: a survival report. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 20, suppl. 1, p. 498-504, 1988.
12. CASTRO, O. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.17, supl. 3, p. 2002 –2083, 2002.
13. KEEFE, E. B.; GETTIS, C.; ESQUIVEL, C. O. Liver transplantation in patients with severe obesity. **Transplantation**, Baltimore, v. 57, p. 309-311, 1994.

14. FUNG, J. J. et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 23, n. 3, p. 1902-1905, 1991.
15. TODO, S. et al. Early trials with FK 506 as primary treatment in liver transplantation. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 22 p. 13-16, 1990.
16. BENTLEY, T. S.; NICK, J. O. **2020 US organ and tissue transplant cost estimates and discussion**. 2020;(jan). Disponível em: <https://www.milliman.com/-/media/milliman/pdfs/articles/2020-us-organ-tissue-transplants.ashx>. Acesso em: 10 jan. 2020.
17. ELTR. European liver transplant registry – **ELTR. Patient and graft survival after liver transplantation** (1988-2015). Disponível em: 2015:2015. <http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html>. Acesso em: 15 jan. 2020.
18. AGUIAR, M. I. F. F. et al. B. Quality of life in liver transplant recipients and the influence of sociodemographic factors. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 411-418, 2016.
19. JUNIOR, R. S. et al. Patients undergoing liver transplantation: psychosocial characteristics , depressive symptoms , and quality of life. **Transplantation Proceedings**, New York p. 802-804, 2008. doi:10.1016/j.transproceed.2008.02.059.
20. Transplantes de Registro Brasileiro de Transplante – RBT 2018. 2018. Disponível em: [em: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf). Acesso em: 14 jan. 2020.
21. DUFFY, J. P. et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 252, n. 4, p. 264-274, 2010. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f5f23a.
22. BELLE, S. H. et al. Changes in quality of life after liver transplantation among adults. **Liver Transplantation and Surgery**, Philadelphia, v. 3, n. 2, p. 93-104, 1997.
23. COELHO, J. C. U. et al. Sexual dysfunction in males with end-stage liver disease: Partial recovery after liver transplantation. **Journal of Liver Diseases Transplantation**, London, v. 3, p.1-4, 2014. doi:10.4172/2325-9612.1000122.
24. COELHO, J. C. U. et al. Função sexual de homens submetidos a transplante hepático. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, p. 413-417, 1992. doi: 10.1590/S0104- 42302003000400033.
25. PAROLIN, M. B. et al. Retorno ao trabalho de pacientes adultos submetidos a transplante de fígado. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 38, p. 172-175, 2001.
26. SANCHEZ, C. et al. Quality of life in pediatric liver transplantation in a single-center in South America. **Pediatric Transplantation**, Copenhagen, v. 14, p.332-336, 2010. doi: 10.1111/j.1399- 3046.2009.01225.x.

27. HERNÁNDEZ-RUIZ, V. et al. Liver transplantation in Mexican older adults: A comparative single-center study. **Revista de Gastroenterología de Mexico**, v. 84, p.455- 460, 2019. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.09.003.
28. WARE JR., J. E.; SHERBOURNE C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. **Medical Care**, New York, v. 30, p. 473-483, 1992.
29. CICONELLI, R. M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 39, p. 143-150, 1999.
30. ONGHENA, L. et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. **World Journal of Hepatology**, New York, v. 8, p. 749-756, 2016. doi: 10.4254/wjh.v8.i18.749.

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO SHORT-FORM 36 (SF-36)

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1
07	Se a resposta for	Pontuação
	1	6,0
	2	5,4
	3	4,2
	4	3,1
	5	2,0
	6	1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	

09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6) Se a resposta for 2, o valor será (5) Se a resposta for 3, o valor será (4) Se a resposta for 4, o valor será (3) Se a resposta for 5, o valor será (2) Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>
10	Considerar o mesmo valor.
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5) Se a resposta for 2, o valor será (4) Se a resposta for 3, o valor será (3) Se a resposta for 4, o valor será (2) Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio: $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

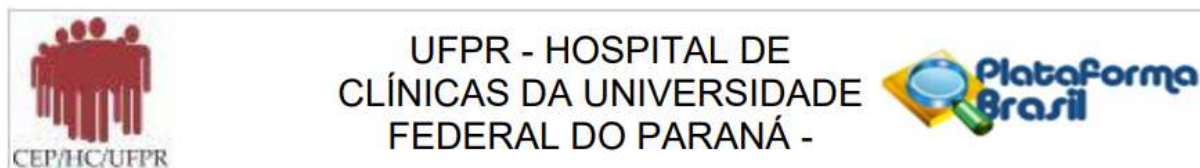
O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS E DOS DOADORES INTER-VIVOS APÓS 10 ANOS DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

Pesquisador: JULIO CEZAR UILI COELHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91362818.7.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.054.180

Apresentação do Projeto:

VIDE PARECER 2.760.474

Objetivo da Pesquisa:

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 03 de Dezembro de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 3 – PROTOCOLO DE SUBMISSÃO DO ARTIGO NO JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES



● **Lidia Munteanu** <editorjgld@gmail.com>

Para: Micheli Fortunato Domingos, Julio Cezar Uili Coelho, Isabel Roldo Nogueira, Mônica Beatriz Parolin, Jorge Eduardo Fouto Matias e 3 mais...



qui., 6 de ago. às 14:17



Dear Professor/Dr. Micheli Fortunato Domingos, Julio Cezar Uili Coelho, Isabel Roldo Nogueira, Mônica Beatriz Parolin, Jorge Eduardo Fouto Matias, Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas, Clementino Zeni Neto, Eduardo José Brommelstroet Ramos,

We have reached a decision regarding your submission to Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, "Quality of Life After 10 years of Liver Transplantation".

Our decision is to: Accept Submission

Best regards,

Prof. Dan L. Dumitrascu, MD, PhD, AGAF
Editor-in-chief
Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases

[Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases](#)