



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

JOSÉ FRANCISCO RÊGO E SILVA FILHO

**RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA DO
ENXERTO E DISFUNÇÃO HEPÁTICA APÓS TRANSPLANTE**

FORTALEZA

2022

JOSÉ FRANCISCO RÊGO E SILVA FILHO

RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA DO
ENXERTO E DISFUNÇÃO HEPÁTICA APÓS TRANSPLANTE

Dissertação
apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Ciências Médico-
Cirúrgicas do Departamento de
Cirurgia da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará, como
parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Cirurgia. Área de
Concentração: Metabolismo, Fisiologia
e Biologia Celular no Estresse.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente
Garcia

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S58r Silva Filho, José Francisco Rêgo e.
Relação entre os achados histopatológicos da biópsia do enxerto e disfunção hepática após transplante. :
Relação entre os achados histopatológicos da biópsia do enxerto e disfunção hepática após transplante. / José
Francisco Rêgo e Silva Filho. – 2022.
63 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.
1. Transplante de fígado. 2. Esteatose hepática. 3. Balonização hepática. 4. Fibrose hepática . 5.
Disfunção primária do enxerto. I. Título.

CDD 617

JOSÉ FRANCISCO RÊGO E SILVA FILHO

RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA DO
ENXERTO E DISFUNÇÃO HEPÁTICA APÓS TRANSPLANTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia. Área de Concentração: Metabolismo, Fisiologia e Biologia Celular no Estresse.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia

Aprovada em __/__/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima
Universidade Federal de Minas Gerais– UFMG

Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coelho
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia
Universidade Federal do Ceará – UFC

A Deus. Sem ele nada seria possível

À Luzinete, por ser minha primeira professora
e hoje meu anjo da guarda

Aos meus pais, José Francisco e Regina, por
todo amor e apoio incondicional durante toda a
minha trajetória.

À minha irmã, Ana Lúcia, por todo o carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Alberto Dias Leite, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, por incentivar a pesquisa científica e pela dedicação aos projetos de pesquisa do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia, chefe do Serviço de Cirurgia do aparelho Digestivo e do Transplante Hepático, sempre um exemplo de retidão, força, liderança, dedicação aos pacientes e à profissão.

Ao Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coelho, professor do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, por todo o ensino e orientação e por servir de inspiração pessoal.

À todos os profissionais do Serviço de Transplante Hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio, em especial, ao Dr. João Batista Marinho e ao Dr. Marcos Aurélio Pessoa Barros, exemplos de competência e dedicação ao serviço.

Ao Prof. José Telmo Valença Júnior e a todos os patologistas responsáveis pelas análises histopatológicas deste estudo.

A todos que auxiliaram na coleta de dados para a presente pesquisa, especialmente o acadêmico de medicina Carlos Eduardo Lopes Soares e o enfermeiro Bartolomeu Alves Feitosa Neto.

A todos os amigos, que sempre estiveram presentes em todos os percalços da vida acadêmica, profissional e pessoal, em especial ao Dr. José Alberto Dias Leite Filho e ao Dr. Ramon Rawache Barbosa Moreira.

A todos os doadores e familiares de doadores, peças fundamentais de todo o programa de transplante hepático, sem os quais nada disso seria possível.

À Universidade Federal Do Ceará - UFC pela oportunidade de toda a formação acadêmica e profissional.

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

RESUMO

A falência de enxerto apresenta-se como um dos eventos mais graves do transplante hepático. Essa complicação ameaça a vida do receptor e, nos casos agudos em que não se identificam causas para tal falência, como trombose de artéria hepática ou veia porta ou falência cardíaca, passa a ser denominada de disfunção primária do enxerto. Existem vários fatores de risco para a falência do enxerto e considera-se a esteatose hepática um dos principais. A falta de enxertos na maioria dos países, incluindo o Brasil, e a elevada mortalidade na fila de transplante estimulam o uso de órgãos com critérios expandidos, incluindo fígados com esteatose macrovesicular. O objetivo deste estudo foi avaliar as taxas de disfunção precoce e não-função de enxerto, além de retransplante e mortalidade, quando se utilizam órgãos com diferentes graus de esteatose e com outras alterações microscópicas, evidenciadas em biópsia dos enxertos realizadas durante a captação. Coletaram-se dados de 385 (trezentos e oitenta e cinco) pacientes, submetidos a transplante hepático, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. A incidência de retransplante foi de 2,33% e a mortalidade do transplante hepático em 30 (trinta) dias foi de 6,49%. Evidenciou-se que enxertos sem esteatose macrovesicular apresentaram um fator protetor para disfunção, desenvolvida em 40,8% dos enxertos, enquanto os enxertos com esteatose severa (mais que 60%) apresentaram uma maior probabilidade de evolução para disfunção (90,9%). Não se evidenciou diferença estatística em relação à evolução para disfunção ou não-função do enxerto de acordo com o grau de esteatose microvesicular, balonização ou fibrose hepática. Concluindo, a presença de esteatose macrovesicular maior que 60% foi único fator associado com disfunção primária do enxerto.

Palavras-chave: Transplante de Fígado; Fígado Gorduroso; Cirrose Hepática.

ABSTRACT

The hepatic insufficiency of the graft is one of the most feared complications after liver transplantation. It threatens the recipient's life and, in acute cases in which causes for such failure are not identified, such as hepatic artery or portal vein thrombosis or heart failure, it is called a Primary Graft Dysfunction or Primary Nonfunction. There are several risk factors for graft failure and hepatic steatosis is considered one of the main ones. The lack of grafts in most countries, including ours, and the high mortality on the transplant waiting list, force us to use organs from expanded criteria donors, including livers with macrovesicular steatosis. The objective of this study was to compare rates of Primary Graft Dysfunction or Primary Nonfunction, in addition to re-transplantation and mortality, when using organs with different degrees of steatosis and other microscopic alterations, evidenced in biopsy of the grafts performed during harvesting surgery. Data were collected from 385 patients who underwent liver transplantation from January 2015 to December 2018. The incidence of re-transplantation was 2.33% and the mortality of liver transplantation in 30 days was 6.49%. It was evidenced that grafts without macrovesicular steatosis had a protective factor for dysfunction, developed in 40.8% of grafts, while grafts with severe steatosis (more than 60%) had a higher probability of progression to dysfunction (90.9%). There was no statistical difference regarding the evolution to Primary Graft Dysfunction or Primary Nonfunction according to the degree of microvesicular steatosis, ballooning or hepatic fibrosis. In conclusion, the presence of severe macrovesicular steatosis was the only factor associated with primary graft dysfunction.

Keywords: Liver Transplantation; Fatty Liver; Liver Cirrhosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Dissecção dos vasos do retroperitônio do doador: aorta, veia cava e veia mesentérica inferior	26
Figura 2 - Biópsia no lobo esquerdo do enxerto hepático no momento da cirurgia de captação de múltiplos órgãos	27
Figura 3 - Cirurgia de banco do enxerto hepático	28
Figura 4 - Loja hepática após hepatectomia total. Antes do implante do enxerto hepático	29
Figura 5 - Curva de Kaplan-Meyer	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Grau de esteatose macrovesicular dos enxertos hepáticos em resultado anatomopatológico	37
Gráfico 2 - Grau de esteatose microvesicular dos enxertos hepáticos em resultado anatomopatológico	38
Gráfico 3 - Grau de balonização dos enxertos hepáticos em resultado histopatológico...	38
Gráfico 4 - Grau de fibrose dos enxertos hepáticos em resultado anatomopatológico	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Transplantes excluídos do estudo	33
Tabela 2 - Causas de indicação do transplante de fígado	34
Tabela 3 - Tabela 3 - Análise dos Exames Laboratoriais Utilizados para o Diagnóstico de Disfunção do Enxerto.....	34
Tabela 4 - Causas de retransplante em 30 dias	35
Tabela 5 - Causas de óbito após transplante hepático em 30 dias.....	35
Tabela 6 - Comparação entre os grupos das diferentes soluções de preservação utilizadas.....	36
Tabela 7 - Resultado anatomopatológico dos enxertos hepáticos	37
Tabela 8 - Análise esteatose macrovesicular e disfunção de enxerto. P=0,006 - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person	39
Tabela 9 - Análise esteatose macrovesicular e não-função de enxerto - P=0,064 - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person	40
Tabela 10 - Análise esteatose microvesicular e disfunção de enxerto - P=0,976 - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person	41
Tabela 11 - Análise esteatose microvesicular e não-função de enxerto - P=0,061 - Teste do Qui-quadrado - teste de Fischer	42
Tabela 12 - Análise balonização e disfunção de enxerto - P=0,847 - Teste do Qui-quadrado resíduo ajustado de Person	42
Tabela 13 - Análise balonização e não-função de enxerto - P=0,164 - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person	43
Tabela 14 - Análise fibrose e disfunção de enxerto - P=0,532 - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person	43
Tabela 15 - Análise fibrose e não-função de enxerto - P=0,579 - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person	44
Tabela 16 - Análise de disfunção de enxerto de acordo com a solução de preservação utilizada - P=0,004 - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person.....	44

Tabela 17 - Análise de não-função de enxerto de acordo com a solução de preservação utilizada - $P=0,010$ - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person.....	45
Tabela 18 - Análise com regressão multivariada da disfunção de enxerto	46
Tabela 19 - Análise com regressão multivariada da não-função de enxerto	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DCE	Doador com Critério Expandido
HELLP	Hemólise, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas baixas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IGL-1	Instituto George-López 1
RNI	Razão Normatizada Internacional
MELD	Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal
NASH.	Esteato-hepatite Não Alcoólica
POI	Pós-operatório imediato
1º PO	Primeiro Pós-operatório
TAP	Tempo de Atividade de Protrombina
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNOS	United Network for Organ Sharing

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Primário	24
2.2 Objetivo Secundário	24
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	25
3.1 Critérios de Inclusão	26
3.2 Critérios de Exclusão	26
3.3 Cirurgia de Captação de Órgãos	26
3.4 Hepatectomia do Receptor e Implante	30
3.5 Imunossupressão	31
3.6 Exames de Controle no Pós-Operatório	31
3.7 Critérios para diagnóstico de Disfunção Primária do Enxerto e para Não-Função do Enxerto	32
3.8 Critérios para Alta Hospitalar	32
3.9 Estatística	32
4 RESULTADOS	34
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EMPES- QUISA	63
ANEXO B - ÍNDICE DE RISCO DO DOADOR	64

1 INTRODUÇÃO

A cirrose pode resultar de vários mecanismos diferentes de injúria hepática, sendo caracterizada por uma regeneração nodular difusa, cercada por septos fibrosos densos no parênquima hepático que levam a uma extinção do parênquima e a um colapso de estruturas do fígado que juntos causam uma distorção da arquitetura vascular hepática, levando ao mau funcionamento do fígado e ao aparecimento de complicações como ascite, hipertensão portal com varizes esofágicas, que podem levar a uma piora substancial da qualidade de vida e aumento da mortalidade. A prevalência de cirrose na população geral é difícil de ser estimada e provavelmente é maior que a reportada, pois normalmente é assintomática nos estágios iniciais (TSOCHATZIS *et al.*, 2014).

A mortalidade em um ano do paciente com cirrose pode variar entre 1% a 57% dependendo da presença de eventos clínicos que levam à descompensação (TSOCHATZIS *et al.*, 2014), sendo o transplante hepático uma opção terapêutica em pacientes cirróticos que apresentam prognóstico com sobrevida em um ano menor que 90%, normalmente aqueles que evoluem com piora da função hepática ou carcinoma hepatocelular associado (GRAZIADEI *et al.*, 2016). A cirrose segue como a principal indicação de transplante hepático, tendo como principais causas nos países desenvolvidos a infecção por Vírus da Hepatite C, o abuso de álcool e a esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) (TSOCHATZIS *et al.*, 2014), sendo o transplante a única terapia curativa (GRAZIADEI *et al.*, 2016).

As filas de transplante hepático são compostas por três tipos de pacientes, quais sejam pacientes com falência hepática aguda, incluídos com absoluta priorização sobre os demais pacientes; pacientes com cirrose hepática descompensada, incluídos sobre o critério de se priorizar os mais doentes primeiro, normalmente baseados no score MELD; e pacientes com cirrose compensada e Carcinoma Hepatocelular (CHC). Como não existem órgãos viáveis disponíveis para todos, ocorre uma espécie de competição entre os pacientes, cabendo muitas vezes às equipes ter que indicar aqueles pacientes que mais vão se beneficiar com o procedimento, sempre pesando o benefício que tal escolha pode levar à sociedade e ao indivíduo (SAMUEL *et al.*, 2018).

O país que mais realiza transplante de fígado no mundo é os Estados Unidos da América (EUA), seguido da China e posteriormente do Brasil, que apesar de se encontrar em terceiro lugar em números absolutos no mundo, estando à frente de países

desenvolvidos da Europa, e de apresentar uma clara taxa de crescimento na realização dos transplantes, de 949 (novecentos e quarenta e nove) casos em 2005 para 1.756 (mil setecentos e cinquenta e seis) casos em 2014 (TROTTER, 2017), ainda apresenta um número relativamente baixo de doações por milhão de população (9,8 em 2020) (ABTO, 2020) ficando atrás de países como Croácia, Portugal e Espanha.

O maior número absoluto de transplantes hepáticos realizados no Brasil foi em 2019 com um total de 2.259, tendo esse número sido menor nos anos seguintes, sendo de 2.067 2.033 em 2020 e 2021 respectivamente, provavelmente pela diminuição nas doações de órgãos devido à pandemia do Coronavírus (ABTO, 2021).

E mesmo dentro do Brasil, existem diferenças regionais, o que torna essa realidade heterogênea, tendo os estados da região Nordeste, mais pobres que os das regiões Sudeste e Sul, piores recursos e infraestrutura, o que dificulta o acesso a serviços de transplantes (GOMÉZ *et al.*, 2018).

A taxa de mortalidade em fila de transplante hepático vem aumentando (OPTN, 2019), tendo o Brasil apresentado um total de 679 (seiscentos e setenta e nove) pacientes que faleceram enquanto estavam listados aguardando um enxerto hepático no ano de 2020 (ABTO, 2020). A disparidade entre a necessidade e a oferta de enxertos na maioria dos países, incluindo o Brasil, e a elevada mortalidade na fila de transplante, forçam a utilização de estratégias alternativas ao transplante clássico proveniente de enxerto total de doador falecido que levem a um aumento do número de órgãos a serem utilizados, tais como a utilização de doadores com critérios expandidos (DCE), o transplante com doador vivo, o split-liver (divisão cirúrgica do enxerto de doador falecido com utilização para dois receptores), o transplante dominó (utilização do fígado de um paciente com Polineuropatia Amiloidótica Familiar em um paciente cirrótico após ter a utilização de um enxerto de um doador falecido) e a utilização de máquinas de perfusão com o objetivo de otimizar a qualidade dos enxertos (COELHO *etal.*, 2007; AHMED *etal.*, 2021).

Consideram-se DCE os doadores com idade mais avançada, doação após morte cardíaca, com hipernatremia, com hipotensão ou em uso de drogas vasoativas, com infecção viral (como vírus da hepatite B ou C), com malignidade ou enxertos com esteatose (SALVIANO *et al.*, 2019; SAID, 2013). FENG *etal.* (2006) propuseram uma métrica útil para avaliar a qualidade do doador e do enxerto, chamada de Índice de Risco do Doador (Donor Risk Index em inglês), com o objetivo de ajudar no entendimento da relevância dos fatores do doador no impacto nos receptores.

O índice original proposto por FENG *etal.* em 2006 leva em consideração sete fatores relacionados ao doador (Anexo B), sendo eles: idade do doador, raça do doador, causa da morte, altura do doador, doação após morte cardíaca e uso de *split* ou órgão parcial. O modelo final do Índice de Risco do Doador leva em consideração também se a alocação do órgão é regional ou nacional e o tempo de isquemia fria (AKKINA *etal.*, 2012).

A utilização de DCE leva ao aumento no número de enxertos, porém é associada a um potencial impacto no aumento de morbidade e mortalidade, através do aumento de complicações pós-operatórias, como a falência de enxerto. A qualidade do doador é mais bem representada como um contínuo de risco e quando uma seleção e um emparelhamento entre doador e receptor é feito de uma maneira adequada podem se atingir excelentes resultados (VODKIN; KUO, 2017).

A falência de enxerto é uma das complicações mais temidas do transplante hepático, uma vez que ameaça a vida do receptor e está associada ao prolongamento do tempo de internação e ao aumento dos custos hospitalares. Pode ser diferenciada entre aguda e crônica, sendo os casos crônicos causados principalmente por recorrência das doenças hepáticas, complicações biliares ou rejeição crônica. Nos casos agudos em que não se identificam causas para tal falência, tais como trombose de artéria hepática ou veia porta ou até mesmo falência cardíaca, passa a ser chamada de não-função primária do enxerto (casos em que o paciente evolui ao óbito ou com necessidade de retransplante) ou de disfunção precoce do enxerto (demais casos)(BUSUTIL *etal.*, 2015; PETROWSKY; BUSUTIL, 2017).

Existem vários critérios propostos na literatura para a identificação da falência do enxerto, sendo um dos mais utilizados o descrito por OLTHOFF *etal.* (2010) que utiliza dados laboratoriais colhidos nos 7 (sete) primeiros dias pós-transplante e a evolução clínica do doente para o diagnóstico. A presença de um pico de Aspartato Aminotransferase (AST) ou de Alanina Aminotransferase (ALT) maior que 2000 u/L nos sete primeiros dias pós-transplante ou a presença de um nível de bilirrubina total sérica maior que 10,0 mg/dL no sétimo dia ou de International Normalized Ratio (RNI) maior que 1,6 no sétimo dia caracterizaria a presença de disfunção primária do enxerto. Ainda de acordo com esses critérios, a não-função do enxerto se caracterizaria pela disfunção do enxerto que evoluiu com a necessidade de retransplante ou óbito.

Existem vários fatores de risco conhecidos para uma não-função primária ou

disfunção precoce do enxerto, entre eles fatores relacionados ao doador (como idade avançada, esteatose hepática macrovesicular, fibrose hepática), ao receptor (como falência renal pré-transplante, retransplante ou uso de drogas vasoativas em altas doses) e ao transplante (como tempo de isquemia fria ou quente longos) (BUSUTIL *et al.*, 2015; PETROWSKY; BUSUTIL, 2017; GAO *et al.*, 2009).

Há uma tendência mundial de utilização de enxertos de doadores cada vez mais idosos, o que é associado a um maior chance de falência hepática do enxerto, além de maiores complicações biliares e colestase, especialmente em doadores acima de 60 (sessenta) anos(D'ERRICO *et al.*, 2019).

O aumento do tempo de isquemia fria (compreendido entre a parada cardíaca do doador e a remoção do órgão do acondicionamento frio para início do implante) também pode ser deletério, podendo haver aumento do risco de falência do enxerto de até 2% a cada hora de isquemia fria a mais acima das primeiras 8 horas (D'ERRICO *et al.*, 2019).

Esteatose hepática se refere ao acúmulo de gotículas de lipídeos nos hepatócitos, predominantemente triglicéridos, e está presente em 10-30% da população, sendo mais comum em doadores com história de obesidade, diabetes mellitus e uso abusivo de álcool. Durante o procedimento para a captação dos órgãos, o cirurgião avalia a olho nu e estima o grau de esteatose hepática, além da presença de outras alterações macroscópicas no fígado e demais órgãos da cavidade, bem como realiza uma biópsia, que pode ser feita por agulha ou incisional, antes do início da perfusão do enxerto com a solução de preservação. Posteriormente, essa biópsia é analisada por um patologista que avalia o grau de esteatose e a presença de outras alterações microscópicas, sendo tal análise considerada o padrão-ouro para classificar essas alterações (BUSUTIL *et al.*, 2015; PETROWSKY; BUSUTIL, 2017; WONG *et al.*, 2016; DEEROSE *et al.*, 2011; GABRIELLI *et al.*, 2012).

Microscopicamente, a esteatose pode ser classificada como macrovesicular, na qual um vacúolo grande de gordura substitui o citoplasma e desloca o núcleo do hepatócito, ou microvesicular, na qual múltiplos pequenos vacúolos de gordura ocupam o citoplasma do hepatócito. A NASH normalmente se apresenta como esteatose macrovesicular, podendo, em alguns casos, aparecer como microvesicular também. Outras causas de esteatose microvesicular são a síndrome de Reye, medicamentos, infecção viral, síndrome HELLP, anormalidades genéticas, entre outros. A esteatose macrovesicular é a principal apresentação da NASH, podendo aparecer associada ao uso abusivo de álcool, infecção crônica pelo vírus da hepatite C, doença de Wilson, medicamentos, entre outros

(CARR, *etal.*, 2016; UREÑA *etal.*, 1998; CELEBI *etal.*, 2020).

Enquanto a esteatose microvesicular tem mínimo efeito na função do enxerto, a macrovesicular é associada ao desenvolvimento de falência hepática pós-transplante e pode ser classificada quanto ao grau como leve (<30% dos hepatócitos com esteatose), moderada (de 30-60% dos hepatócitos com esteatose) ou severa (>60% dos hepatócitos com esteatose). Sabe-se que a esteatose macrovesicular é um dos principais fatores de risco para disfunção precoce e não-função do enxerto, especialmente quando moderada ou severa, o que se credita a uma capacidade de regeneração e recuperação hepática precoces significativamente diminuídas, provavelmente por uma lesão de isquemia/reperfusão mais severa que ocorre nesses casos. O uso de enxertos com esteatose macrovesicular leve é considerado seguro, com mínimo impacto na função do enxerto, especialmente quando associados com baixos tempos de isquemia fria. A esteatose macrovesicular moderada tem efeitos variáveis na evolução dos pacientes, chegando a apresentar até 35% de disfunção de enxerto e 15% de não-função primária, e a decisão sobre o uso de órgãos com tais características continua desafiadora, devendo a sua utilização ser associada com baixo tempo de isquemia fria, exclusão de outros fatores de risco para função alterada do enxerto e seleção de receptores menos graves, que possam tolerar uma possível disfunção de enxerto. Órgãos com esteatose macrovesicular severa não devem ser utilizados, pois apresentam altas taxas de não-função primária, bem como enxertos com qualquer graus avançados de fibrose (BUSUTIL *etal.*, 2015; PETROWSKY; BUSUTIL, 2017; WONG *etal.*, 2016; DEEROSE *etal.*, 2011; GABRIELLI *etal.*, 2012; ANDERT *et al.*, 2017).

Por sua vez, a balonização ou degeneração hidrópica é um marcador histológico de lesão hepática aguda, podendo estar presente na hepatopatia alcoólica, na NASH e em outros casos de lesão hepática. Pode ser classificada em ausente, mínima, moderada ou severa, havendo, no entanto, baixa concordância entre observadores diferentes e até mesmo nas avaliações do mesmo observador, o que pode ser um obstáculo para a reprodutibilidade (BRUNT; TINIAKOS, 2010; GOLDSTEIN *etal.*, 1991; LACKNER *etal.*, 2008).

A balonização ocorre pelo inchaço secundário a lesão do hepatócito, o que leva a mudanças hidrópicas e distorção dos sinusóides com diminuição do volume intra-sinusoidal e do fluxo sanguíneo micro-vascular. Apesar de não ser muito claro na literatura, alguns trabalhos associam a balonização hepática com disfunção de enxerto (BRUNT; TINIAKOS, 2010; GOLDSTEIN *etal.*, 1991; FARRELL *etal.*, 2008;

D’ALESSANDRO *etal.*, 1991).

A fibrose hepática é uma resposta de cura a uma lesão hepática caracterizada pelo acúmulo de matriz extracelular. Quando a injúria é aguda ou auto-limitada, essas lesões podem ser temporárias; já quando a lesão é sustentada e o acúmulo de matriz extracelular persiste, pode haver substituição progressiva do tecido hepático por fibrose com posterior evolução para cirrose (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011). Ela pode ser classificada como ausente, leve, moderada ou severa. Há uma dificuldade em se observar o real grau de fibrose do enxerto nas biópsias pré-transplantes, pois normalmente não se utilizam corantes específicos, o que pode subestimar o seu verdadeiro grau. Enxertos com fibrose grau leve normalmente podem ser utilizados sem prejuízo para a sobrevida geral dos receptores (WADHERA *etal.*, 2018; KARANJIA *et al.*, 2016).

No momento da cirurgia de captação de múltiplos órgãos, pode ser realizada uma biópsia do tecido hepático, que pode ser feita através da ressecção de um pequeno fragmento em cunha do enxerto hepático ou através da utilização de uma agulha de biópsia própria. A análise dessa biópsia pode ser feita através de um estudo com congelação (com liberação do resultado mais rápido, mas que tem as limitações associadas a esse tipo de análise); ou através do estudo fixado em formalina e embebido em parafina (resultado mais fidedigno, porém mais demorado), sendo esta última a mais utilizada em nosso meio (BIESTERFELD *et al.*, 2011; SUN *et al.*, 2020).

Deve-se ainda observar que o tempo de isquemia fria (tempo compreendido entre o início da perfusão do enxerto com solução de preservação durante a captação e o início do implante do enxerto no receptor) deve ser idealmente menor que 12 (doze) horas, enquanto que a liberação do resultado da biópsia do enxerto ocorre alguns dias após a captação do órgão. Logo, percebe-se que a decisão sobre utilizar ou não o fígado deve ser feita apenas com base na avaliação macroscópica do cirurgião no momento da captação, servindo o histopatológico da biópsia, na maioria dos casos, apenas para comparações retrospectivas.

Apesar dos vários trabalhos existentes na literatura sobre a relação entre o índice de esteatose e demais alterações histológicas do enxerto e a evolução no pós-operatório com disfunção precoce e não-função primária do enxerto, estudos mais completos em que se comparam diferentes alterações histopatológicas da biópsia do órgão são necessários para maior embasamento no momento da utilização de doadores considerados como não ideais (que apresentam órgãos com critérios expandidos). A utilização desses órgãos pode

levar a um aumento no numero dos transplantes realizados e com isso diminuição da mortalidade em fila.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar os efeitos das alterações microscópicas do enxerto (esteatose micro e macrovesicular, fibrose perissinusoidal e balonização hepática) nas taxas de disfunção e não-função do enxerto.

2.2 Objetivo Secundário

Avaliar e correlacionar o uso das diferentes soluções de preservação utilizadas (IGL-1® e Custodiol®), além de outras variáveis tais como idade do doador, MELD, tempo de isquemia fria e isquemia quente com as taxas de disfunção e não-função do enxerto.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

De Janeiro de 2005 a Dezembro de 2018, realizaram-se 592 (quinhentos e noventa e dois) transplantes de fígado com doador falecido em dois hospitais terciários (Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital São Carlos). Após o emprego dos critérios de exclusão, permaneceram neste estudo 385 (trezentos e oitenta e cinco) transplantes em 376 (trezentos e setenta e seis) pacientes.

O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará sob o número 2.979.492.

Coletaram-se prospectivamente e inseriram-se no Microsoft Excel 2016os dados de cada doador e receptor. O estudo teve um caráter de corte retrospectivo com coleta prospectiva de coleta dos dados. O tempo para avaliação de mortalidade foi de 30 (trinta) dias enquanto para seguimento laboratorial foi de 7 (sete) dias.

Uma biópsia hepática em cunha, de aproximadamente 0,5cm foi realizada de forma rotineira no segmento III do lobo esquerdo do enxerto hepático durante a cirurgia para captação de múltiplos órgãos, tendo sido submetida a processamento histológico e corada com hematoxilina/eosina e analisada quanto à presença de fibrose perissinusoidal e de balonização hepática (classificadas como ausente, leve, moderada ou severa) e esteatose macrovesicular e microvesicular, classificadas em ausente, leve (quando a esteatose está presente em menos de 30% dos hepatócitos), moderada (quando presente entre 30-60% dos hepatócitos) ou severa (quando presente em mais de 60% dos hepatócitos).

Coletaram-se os seguintes dados do doador e do receptor:

1. Dados do doador: idade e peso, uso de drogas vasoativas pelo doador, tempo de internação em UTI, tipo de solução de preservação utilizado (se Custodiol ou IGL-1), quantificação do grau de esteatose do enxerto de acordo com o cirurgião no momento da captação

2. Dados do receptor e do transplante: idade, sexo, idade, escore MELD calculado no momento do transplante, indicação do transplante, tempo de internação do receptor pós-transplante, exames do receptor no pós-transplante (AST, AST, bilirrubinas e TAP com RNicoletados diariamente nos 7 (sete) primeiros dias) e data e causa do óbito no caso desse desfecho, além de tempo de isquemia fria e isquemia quente e sobrevida no longo prazo.

3. Dados da biópsia: as biópsias foram fixada em formalina e embebido em parafina e as alterações microscópicas encontradas foram analisadas, tais como a

presença e o grau de esteatose macrovesicular, esteatose microvesicular, balonização hepática e fibrose hepática.

3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos os 592 (quinhentos e noventa e dois) pacientes submetidos a transplante de fígado com utilização de doador falecido em dois hospitais terciários (Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital São Carlos) de janeiro de 2015 e dezembro de 2018.

3.2 Critérios de Exclusão

Excluíram-se da pesquisa 104 (cento e quatro) pacientes que receberam enxertos captados por outras equipes que não fazem biópsia hepática de rotina, 58 (cinquenta e oito) pacientes com dados incompletos e 45 (quarenta e cinco) pacientes sem resultados de biópsia do enxerto, resultando ao final 385 (trezentos e oitenta e cinco) transplantes realizados em 376 (trezentos e setenta e seis) pacientes.

3.3 Cirurgia de Captação de Órgãos

A cirurgia de captação de múltiplos órgãos era iniciada com uma incisão mediana da fúrcula esternal até a sínfise púbica do doador, seguida de um inventário da cavidade, onde se observava a presença de alterações que pudessem contraindicar a extração dos órgãos, como a presença de neoplasias, além de proceder com a avaliação macroscópica do fígado, avaliando sua textura e coloração.

O cólon direito e o duodeno eram mobilizados, expondo assim o retroperitônio. Procedia-se com a dissecação e a reparação da veia cava inferior abaixo das veias renais, da aorta abdominal próximo à bifurcação das artérias ilíacas e da veia mesentérica inferior, bem como com a identificação e a ligadura da artéria mesentérica inferior. O pilar diafragmático direito era dissecado para expor melhor a aorta abdominal acima da emergência do tronco celíaco, que é posteriormente isolada e reparada (Figura 1).



Figura 1 - Dissecção dos vasos do retroperitônio do doador: aorta, veia cava e veia mesentérica inferior.

Fonte: Autor (2022)

Realizava-se a infusão intravenosa de heparina sódica sistêmica a uma dose de 400UI/Kg do doador, seguida da ligadura da aorta distal e aposição de uma sonda de Levine numero 20, tendo-se cuidado de não passar os óstios das artérias renais. Na sequência, uma sonda de Levine número 12 era introduzida na veia porta através da veia mesentérica inferior que também é ligada distalmente. Uma biópsia em cunha de aproximadamente 0,5cm era realizada no lobo esquerdo do fígado, seguida de hemostasia (Figura 2).

A aorta supra-celíaca era ligada e a perfusão era iniciada com a utilização de 2 (dois) litros de solução de preservação (IGL-1® ou Custodiol®) resfriada a 4°C, seguida de secção da junção entre a veia cava inferior e o átrio direito para drenagem da solução com início da perfusão pela cânula na veia porta com a utilização de mais 2 (dois) litros da mesma solução de preservação (IGL-1® ou Custodiol®). A veia cava infra-renal era então ligada e seccionada para drenagem da solução de perfusão. Neste momento, iniciava-se o processo de resfriamento dos órgãos da cavidade abdominal com a aposição de gelo estéril na cavidade.



Figura 2 - Biópsia no lobo esquerdo do enxerto hepático no momento da cirurgia de captação de múltiplos órgãos.

Fonte: Autor (2022)

Após o término da perfusão com a solução de preservação pelas cânulas portal e da aorta, a viabilidade do enxerto era avaliada pela perfusão homogênea e completa, e a equipe cirúrgica era autorizada a iniciar a cirurgia do receptor.

O colédoco distal era identificado e seccionado, seguido da abertura da vesícula biliar e lavagem da vesícula e do colédoco com soro Ringer lactato gelado. As artérias gastroduodenal, esplênica e gástrica esquerdas eram identificadas distalmente e seccionadas, seguidas da secção da veia porta próxima a sua formação. A artéria mesentérica superior nos seus primeiros 4 (quatro) centímetros deveria ser identificada, preservada e enviada junto ao enxerto hepático, bem como todo o tronco celíaco e um *patch* da aorta abdominal, após secção da aorta acima das artérias renais e abaixo do diafragma. A veia cava era dividida acima das veias renais e o enxerto hepático era retirado da cavidade com um segmento do diafragma direito.

O fígado era então acondicionado em um recipiente contendo três sacos plásticos estéreis, com gelo triturado no interior (mas não em contato direto com o enxerto) e uma nova perfusão do enxerto era realizada com 1 (um) litro da mesma solução de preservação (IGL-1® ou Custodiol®), sendo 500 (quinhentos) miligramas na veia porta, 300 (trezentos) miligramas na artéria hepática e 200 (duzentos) miligramas na via biliar. A cirurgia de banco era então realizada com o objetivo de identificar variações anatômicas e preparar o enxerto para o implante no receptor (Figura 3). Deve-se dissecar a artéria hepática comum até a bifurcação entre artéria hepática própria e artéria gastroduodenal; já a veia porta até a sua bifurcação em direita e esquerda; retirar o segmento de diafragma presente no enxerto; e dissecar a veia cava com ligadura de seus ramos e fechamento do segmento infra-hepático.

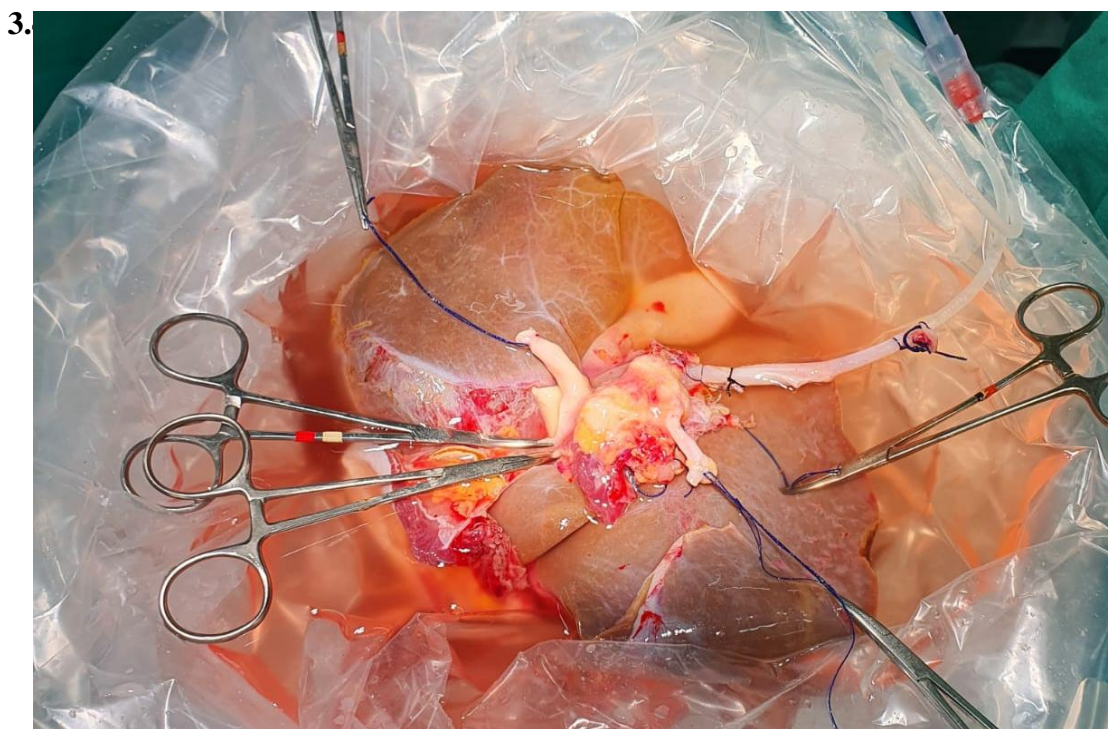
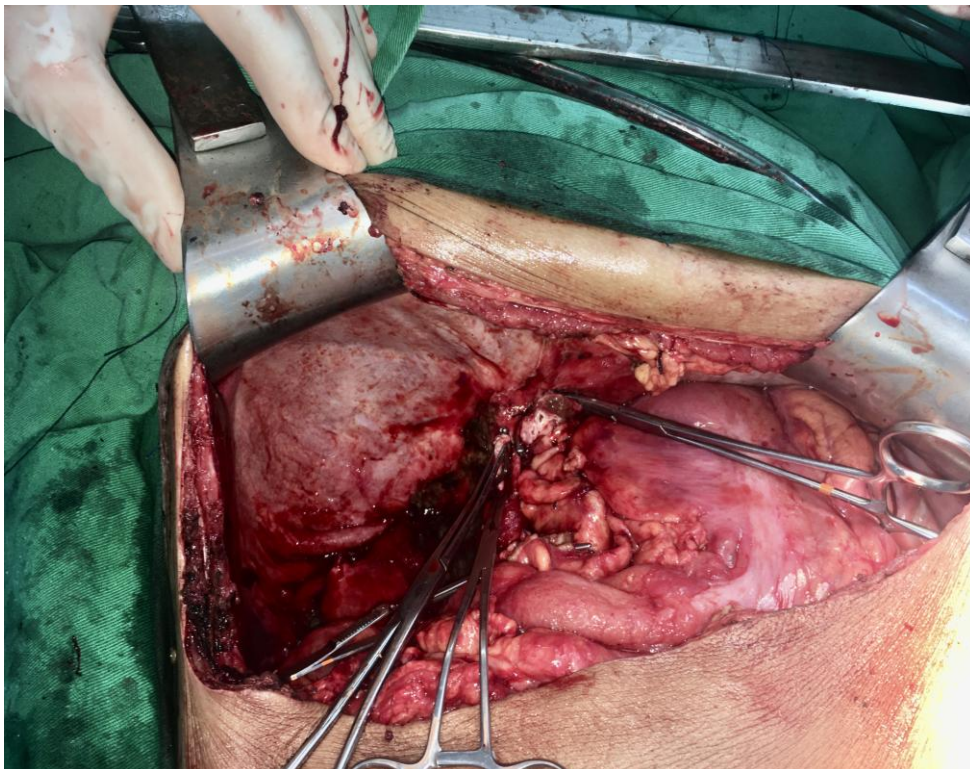


Figura 3 - Cirurgia de banco do enxerto hepático.

Fonte: Autor (2022)

A cirurgia do receptor era iniciada com uma incisão subcostal bilateral, podendo ou não realizar uma extensão com incisão mediana a depender da anatomia do paciente, seguida de posicionamento de um afastador de tração para melhora da exposição. Ocorria, então, secção dos ligamentos falciforme, redondo, triangular e coronários esquerdo e direito do fígado. Procedia-se à dissecação do hilo hepático, com ligadura e secção da artéria hepática direita e esquerda e do colédoco, o mais próximo possível do fígado, com a veia porta individualizada e dissecada proximal e distalmente. O fígado era então tracionado para a esquerda e separado da veia cava retro-hepática com ligadura e secção de múltiplos pequenos ramos existentes (técnica de Piggyback). A fase anepática era iniciada após secção da veia porta já dissecada entre pinças vasculares, seguida então de identificação e secção das veias hepáticas direita e tronco da média e esquerda entre pinças vasculares, sendo então o fígado retirado. Realizava-se uma rigorosa hemostasia do leito hepático, seguida de abertura comum da junção da veia hepática média e esquerda, veia cava e veia hepática direita, preparando tal junção para a anastomose com a cava do



enxerto (Figura 4).

Figura 4 - Loja hepática após hepatectomia total e antes do implante do enxerto hepático.

Fonte: Autor (2022)

O fígado captado era colocado com uma sonda de Levine numero 12, por onde era irrigado com um litro de solução de Ringer lactato gelada com o objetivo de evacuar, através da veia cava, resíduos de solução de preservação, rico em potássio, sobre o receptor, finalizando a isquemia fria e iniciando a isquemia quente. Realizava-se a anastomose da veia cava do supra-hepática do enxerto com as três veias hepáticas do receptor com sutura contínua de fio de polipropileno 4-0. Em seguida, realizava-se a anastomose da veia porta do enxerto com a veia porta do receptor termino-terminal com sutura continua com fio de polipropileno 6-0. As pinças vasculares na veia porta e veia cava do receptor eram retiradas, procedendo-se à reperfusão do enxerto, pondo fim à fase anepática e ao tempo de isquemia quente.

A anastomose arterial era realizada com pontos separados de fio de polipropileno 7-0 e com o auxílio de lupas, seguida da colecistectomia e anastomose da via biliar do enxerto e do receptor termino-terminal com sutura contínua de fio de polidioxanona 6-0.

3.5 Imunossupressão

A imunossupressão era iniciada no primeiro dia de pós-operatório e deveria ser mantida com um esquema duplo à base de prednisona e tacrolimus dividido em duas doses, objetivando manter um nível sérico entre 8 (oito) e 10 (dez) ng/ml no primeiro mês. Em pacientes que evoluíam com nefrotoxicidade ou outros efeitos colaterais do tacrolimus, poderia ser associado micofenolato de sódio com o objetivo de diminuir o nível sérico alvo do tacrolimus.

3.6 Exames de Controle no Pós-Operatório

Os pacientes foram avaliados diariamente pelo menos nos primeiros 7 (sete) dias de transplante quanto ao status clínico e nível de consciência e laboratorialmente com hemograma completo, dosagem de proteína C reativa, creatinina sérica, ureia sérica, nível de bilirrubina total e frações, tempo de ativação de protrombina, sódio e potássio séricos, nível de Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT). O nível sérico do tacrolimus foi aferido três vezes por semana.

Ultrassonografia abdominal com doppler de vasos hepáticos foi realizada de rotina pelo menos uma vez durante o internamento, normalmente durante o primeiro dia de

pós-operatório, para avaliar artéria hepática, veia porta, veia cava, via biliar e presença de coleções abdominais.

3.7 Critérios para diagnóstico de Disfunção Primária do Enxerto e para Não-Função do Enxerto

Consideraram-se os critérios descritos por Olthoff para definir disfunção de enxerto (AST ou ALT maior que 2.000 UI/L nos 7 (sete) primeiros dias pós-transplante ou bilirrubina total maior que 10 (dez) mg/dL ou RNI maior que 1,6 no sétimo pós-operatório) e não-função de enxerto como a necessidade de retransplante ou óbito durante os primeiros sete dias de pós-operatório, sem causa definida.

3.8 Critérios para Alta Hospitalar

A alta hospitalar ocorria após normalização da função hepática e ausência de sinais clínicos ou laboratoriais de infecção ou rejeição aguda.

3.9 Estatística

Nas variáveis numéricas, os dados foram apresentados em média e desvio-padrão, e em mediana, percentis, mínimo e máximo. Nas variáveis categóricas, os dados foram expostos em frequência e taxa de prevalência de modo a investigar associações entre fatores de risco e a disfunção e não-função do enxerto. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizaram-se o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher.

Modelos de regressão logística foram ajustados para analisar a Disfunção de Enxerto e Não-função em função das variáveis exploratórias do estudo.

Uma curva de sobrevida foi traçada para investigar a existência de diferença entre os graus de Esteatose.

Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico software R 4.0.3, JAMOVI e Microsoft Excel 2016.

4 RESULTADOS

De Janeiro de 2005 a Dezembro de 2018, realizaram-se 592 (quinhentos e noventa e dois) transplantes de fígado com doador falecido em dois hospitais terciários por uma mesma equipe. Destes, 104 (cento e quatro) receberam enxertos captados por outras equipes, tendo sido 488 (quatrocentos e oitenta e oito) captados por uma mesma equipe, os quais foram incluídos no estudo. Excluíram-se ainda 58 (cinquenta e oito) pacientes que apresentavam dados incompletos e 45 (quarenta e cinco) pacientes que não apresentavam resultados das biópsias dos enxertos, resultando ao final em 385 (trezentos e oitenta e cinco) transplantes, cujos os dados foram coletados (Tabela 1).

Tabela 1 - Transplantes excluídos do estudo

Transplantes excluídos do estudo	Número de transplantes
Enxerto captado por outras equipes	104
Dados incompletos	58
Não apresentavam resultado de biópsia	45

Fonte: dados de pesquisa.

Dos 385 (trezentos e oitenta e cinco) transplantes estudados, 376 (trezentos e setenta e seis) foram realizados em pacientes diferentes, dos quais 261 (duzentos e sessenta e um), correspondentes a 68,9%, eram do sexo masculino, apresentando mediana de idade de 56 anos, variando de 8 a 74 anos, e um escore MELD calculado médio de 18,42. As principais indicações para o transplante foram cirrose hepática alcoólica (27,5%), cirrose por vírus C (27,3%), seguidos de cirrose criptogênica (16,6%) (Tabela 2); 53,5% receberam situação especial, sendo a maioria (64,1%) por carcinoma hepatocelular. O tempo de isquemia fria médio foi de 289,59 minutos e o de isquemia quente foi de 29,70 minutos.

Um total de 195 (cento e noventa e cinco) transplantes (50,6%) apresentaram evolução enzimática padrão, 174 (cento e setenta e quatro) transplantes (45,2%) evoluíram com disfunção primária do enxerto e 16 (dezesseis) transplantes (4,15%) com Não-Função

do enxerto. O principal pico das enzimas AST e ALT ocorreu no pós-operatório imediato (POI) em 72,1% e 61,9% dos casos respectivamente. A análise das variáveis das enzimas laboratoriais utilizada para esse diagnóstico podem ser encontradas na Tabela 3.

Tabela 2 - Causas de indicação do transplante de fígado

Causas de Indicação do Transplante de Fígado	Número de pacientes	Prevalência
Cirrose Alcoólica	106	27,5%
Hepatopatia crônica pela virus C	105	27,3%
Cirrose criptogênica	64	16,6%
Hepatopatia crônica pela virus B	36	9,4%
Esteato-hepatite Não-Alcoólica	11	2,9%
Outros	74	19,2%

Fonte: dados de pesquisa.

Tabela 3 - Análise dos Exames Laboratoriais Utilizados para o Diagnóstico de Disfunção do Enxerto.

	Exames Laboratoriais			
	AST (UI/L)	ALT (UI/l)	Bilirrubina (mg/dL) no 7º PO	INR no 7º PO
Média	1932,2	941,6	5,76	1,21
Desvio Padrão	2367	909,4	7,08	0,47
Mediana	1200	627	2,91	1,14
% com Critério para Disfunção	35,8%	16,4%	17,4%	3,9%
% Pico no POI	72,1%	61,9%	-	-
% Pico no 1º PO	22,9%	24,8%	-	-

Fonte: dados de pesquisa.

Trombose de artéria hepática	1
Trombose da veia porta	1
Não-Função do Enxerto	4
Rejeição Crônica	3

Fonte: dados de pesquisa.

A mortalidade do transplante hepático em 30 (trinta) dias foi de 6,49% (25 casos), tendo como principais causas a não-função do enxerto (12 casos), infecção em pós-operatório com sepse (6 casos) e sangramento agudo (2 casos) (Tabela 5).

Tabela 5 - Causas de óbito após transplante hepático em 30 dias.

Causas de Óbito	Número de óbitos (%)
Não-função do enxerto	12 (3,11%)
Infecção em pós-operatório	6 (1,56%)
Sangramento agudo	2 (0,52%)
Trombose de artéria hepática	1 (0,26%)
Trombose de veia porta	1 (0,26%)
Outros	2 (0,52%)

Fonte: dados de pesquisa.

Em relação aos doadores, todos foram doadores falecidos e apresentaram a idade média de 39,47 anos, variando de 4 a 80 anos, com um tempo médio de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de 5,20 dias, variando de 0 a 43 dias. A maioria dos doadores (88,0%) estava em uso de drogas vasoativas no momento da cirurgia de captação de órgãos e apresentavam sódio sérico médio de 157,51 mEq/L.

A solução de preservação utilizada foi o Custodiol® em 192 (cento e noventa e dois) casos (49,9%), enquanto foi o IGL-1®, em 193 (cento e noventa e três) casos (50,1%). Esses dois grupos foram comparados, não sendo evidenciado diferenças entre eles (tabela 6).

Tabela 6 - Comparação entre os grupos das diferentes soluções de preservação utilizadas.

	Comparação entre os Grupos da Solução de Preservação Utilizada			p
	Total	IGL-1	Custodiol	
SEXO				0,422
Masculino	264(68.6%)	136(70.5%)	128(66.7%)	
Feminino	121(31.4%)	57(29.5%)	64(33.3%)	
IDADE	52.8 ± 13.99	53.21 ± 13.25	52.39 ± 14.73	0,685
Escore MELD - Calculado	18.42 ± 8.38	17.57 ± 7.84	19.27 ± 8.83	0,660
Tempo de Isquemia Fria (min)	289.59 ± 80.18	286.09 ± 73.88	293.12 ± 86.11	0,574
Tempo de Isquemia Quente (min)	29.70 ± 7.16	30.07 ± 7.94	29.33 ± 6.27	0,805

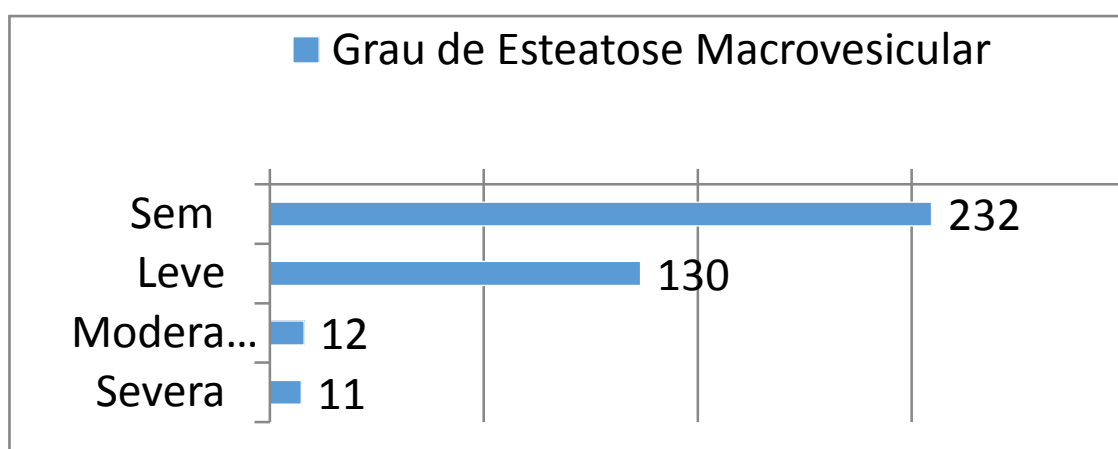
menos de 30% dos hepatócitos, 3,1% entre 30 e 60% e 2,9% dos enxertos apresentaram em mais de 60% dos hepatócitos (Tabela 7 e gráfico 1).

Em relação a presença de esteatose microvesicular, 91,9% não apresentaram, 4,9% em menos de 30% dos hepatócitos, 2,3% entre 30 e 60% e 0,8% em mais de 60% (Tabela 7 e gráfico 2).

Gráfico 1 - Grau de esteatose macrovesicular dos enxertos hepáticos em resultado anatomopatológico

Fonte: dados de pesquisa.

Tabela 7 - Resultado histológico dos enxertos hepáticos.



Resultado Histológico da Biópsia do Enxerto	Número de transplantes (%)
Esteatose macrovesicular	
Sem	232 (60,3%)
Menor que 30%	130 (33,8%)
Entre 30 e 60%	12 (3,1%)
Maior que 60%	11 (2,9%)
Esteatose microvesicular	
Sem	354 (91,9%)
Menor que 30%	19 (4,9%)
Entre 30 e 60%	9 (2,3%)
Maior que 60%	3 (0,8%)
Balonização hepática	
Sem	184 (47,8%)
Leve	74 (19,2%)
Moderada	102 (26,5%)
Severa	25 (6,5%)

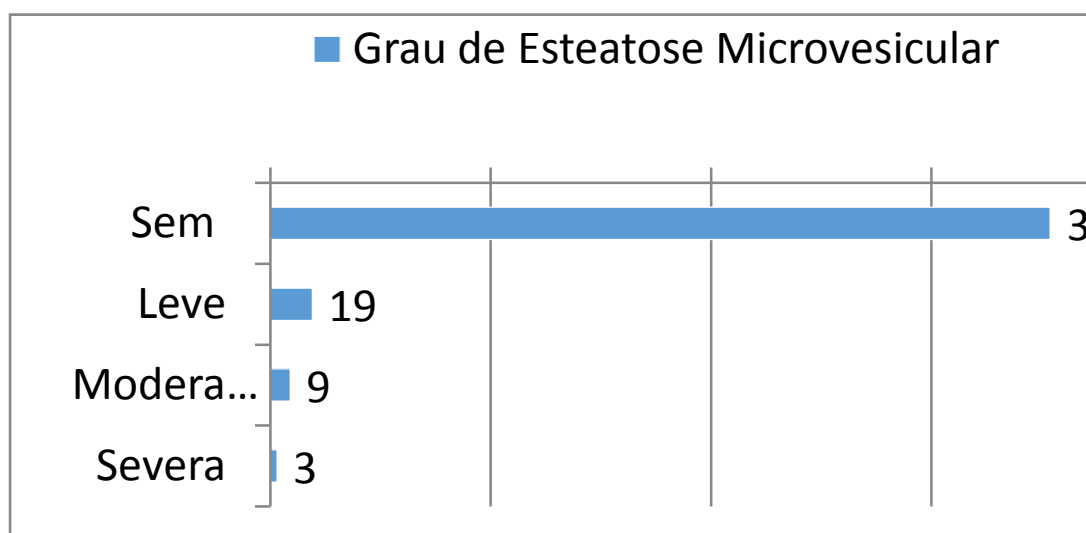
Fibrose hepática	
Sem	171 (44,4%)
Leve	121 (31,4%)
Moderada	70 (18,2%)
Severa	23 (6,0%)

Fonte: dados de pesquisa.

Gráfico 2 - Grau de esteatose microvesicular dos enxertos hepáticos em resultado anatomopatológico

Fonte: dados de pesquisa

A balonização hepática não foi evidenciada em 47,8% dos enxertos, estando

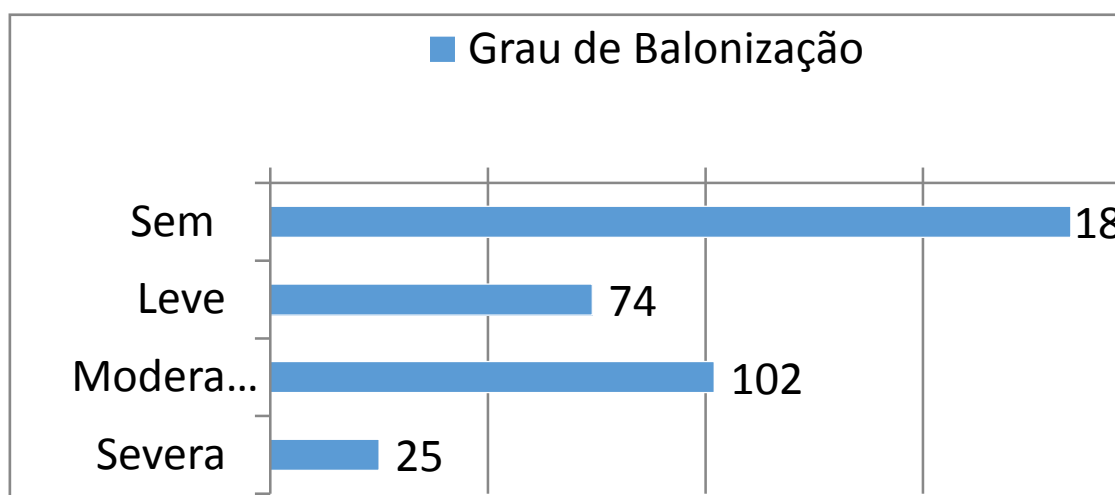


presente nos restantes, sendo leve em 19,2%, moderada em 26,5% e severa em 6,5% (Tabela 7e gráfico 3).

Gráfico 3 - Grau de balonização dos enxertos hepáticos em resultado anatomopatológico

Fonte: dados de pesquisa.

Já a fibrose restou ausente em 44,4% dos enxertos, presente em intensidade leve



em 31,4% dos enxertos, moderada em 18,2% e severa em 6,0% (Tabela 7 e gráfico 4).

Gráfico 4 - Grau de fibrose dos enxertos hepáticos em resultado anatomopatológico

Fonte: dados de pesquisa.

Evidenciou-se que o grau de esteatose macrovesicular está associado a uma maior ou menor evolução com disfunção precoce do enxerto e não-função do enxerto ($p=0,006$ -

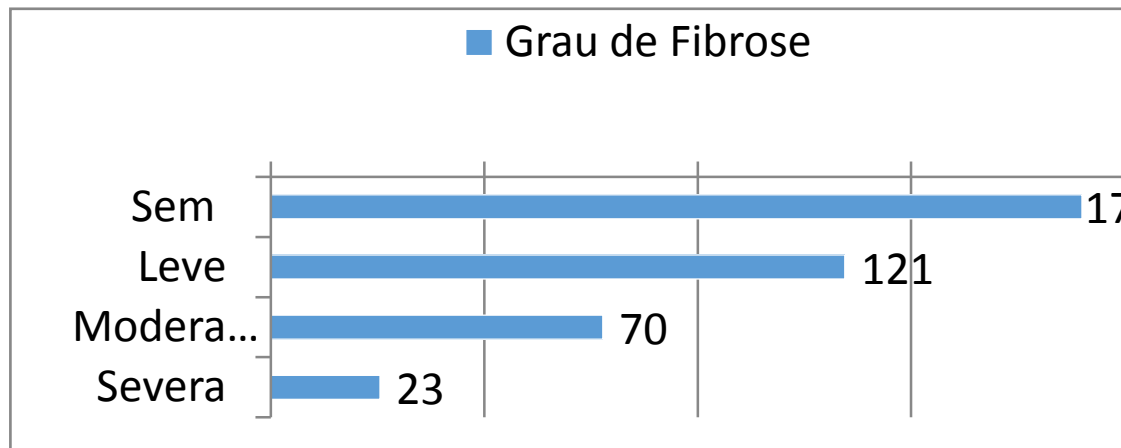


Tabela 8). Os enxertos sem esteatose apresentaram um fator protetor para disfunção (desenvolvida em 40,8%), enquanto os enxertos com esteatose severa (mais que 60%), apresentaram uma maior probabilidade de evolução para disfunção (90,9%), de acordo com resíduo ajustado de Person. Não houve diferença estatística na evolução para disfunção do enxerto entre a utilização de enxertos com esteatose leve (que ocorreu em 50,4% dos casos) e com esteatose moderada (em 41,7%) (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise esteatose macrovesicular e disfunção de enxerto. $P=0,006$ - Teste do Qui-quadrado com resíduo ajustado de Person.

		Disfunção do Enxerto			p
Esteatose Macrovesicular		Não	Sim	Total	
Sem	Número	138	94	232	0,006
	% de Disfunção do Enxerto	65,4%	54,0%	60,3%	
	Resíduo Padronizado	2,3	-2,3		
<30%	Número	65	65	130	
	% de Disfunção do Enxerto	30,8%	37,4%	33,8%	
	Resíduo Padronizado	-1,4	1,4		
30-60%	Número	7	5	12	
	% de Disfunção do Enxerto	3,3%	2,9%	3,1%	
	Resíduo Padronizado	0,2	-0,2		
>60%	Número	1	10	11	
	% de Disfunção do Enxerto	0,5%	5,7%	2,9%	
	Resíduo Padronizado	-3,1	3,1		
		Não-Função do Enxerto			p
Esteatose Macrovesicular		Não	Sim	Total	
Sem	Número	221	11	232	0,064
	% de Disfunção do Enxerto	59,9%	68,8%	60,3%	
	Resíduo Padronizado	-0,7	0,7		
<30%	Número	127	3	130	
	% de Disfunção do Enxerto	34,4%	18,8%	33,8%	

Não foi evidenciada diferença estatística em relação à evolução para disfunção ou não-função do enxerto de acordo com o grau de esteatose microvesicular independente do grau apresentado (Tabelas 10 e 11).

Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier de 3 anos - p=0,579.

T: Kaplan-Meier =0,976 - Teste do
 Kaplan-Meier - Sobrevivência - Junho 2, 2022

Funções de sobrevivência				
ANATOMOPATOLÓGICO				
Disfunção do Enxerto				
Esteatose Microvesicular		Não	Sim	Total
Sem	Número	194	160	354
p = 0,976				
Não-Função do Enxerto				
Esteatose Microvesicular		Não	Sim	Total
Sem	Número	341	13	354
	% de Disfunção do Enxerto	92,4%	81,3%	91,9%
	Resíduo Padronizado	1,6	-1,6	
<30%	Número	17	2	19
	% de Disfunção do Enxerto	4,6%	12,5%	4,9%
Disfunção do Enxerto				
Balonização		Não	Sim	Total
Sem	Número	100	84	184
p = 0,847				
Não-Função do Enxerto				
Balonização		Não	Sim	Total
Sem	Número	176	8	184
p = 0,164				
Disfunção do Enxerto				
Fibrose		Não	Sim	Total
Sem	Número	165	6	171
	% de Disfunção do Enxerto	44,7%	37,5%	44,4%
	Resíduo Padronizado	0,6	-0,6	
Leve	Número	117	4	121
	% de Disfunção do Enxerto	31,7%	25%	31,4%
	Resíduo Padronizado	0,6	-0,6	
p = 0,579				
DISFUNÇÃO DE ENXERTO DE ACORDO COM A SOLUÇÃO UTILIZADA				
Disfunção do Enxerto				
Solução de Preservação Utilizada		Não	Sim	Total
p = 0,004				
NÃO-FUNÇÃO DE ENXERTO DE ACORDO COM A SOLUÇÃO UTILIZADA				
Não-Função do Enxerto				
Solução de Preservação Utilizada		Não	Sim	Total
Custodiol	Número	179	13	192
	% de Disfunção do Enxerto	48,5%	81,3%	49,9%
	Resíduo Padronizado	-0,4	1,8	
IGL-1	Número	190	3	193
	% de Disfunção do Enxerto	51,5%	18,8%	50,1%
	Resíduo Padronizado	0,4	-1,8	
Total	Número	369	16	385
	% de Disfunção do Enxerto	100%	100%	100%

o uso da solução de preservação IGL-1, em relação à solução Custodiol (tendo o IGL-1 sido protetor ($p=0,003$ com Odds Ratio de 0,49) (Tabela 18). Não houve associação estatística entre o sódio do doador, idade do doador, idade ou escore MELD calculado do receptor com taxa de falência do enxerto.

Não foi possível a realização da regressão multivariada com a esteatose macrovesicular e com a microvesicular para avaliar os fatores associados a não-função do enxerto, pois o número de pacientes que evoluíram com tal desfecho foi pequeno. O único fator que teve relevância estatística nesta análise foi a utilização da solução de preservação IGL-1, que foi protetora em relação ao Custodiol ($p=0,007$ com Odds Ratio de 0,15) (Tabela 19).

Tabela 18 - Análise com regressão multivariada da disfunção de enxerto.

Regressão Logística - Disfunção do Enxerto								Intervalo de Confiança 95%
Regressão Logística - Não-Função do Enxerto								r
Preditor	Estimativa	Desvio Padrão	Z	p	Odds Ratio	Inferior	Superior	
Idade Receptor	0,03	0,02	1,12	0,265	1,03	0,98	1,08	0,3
MELD calculado	0,05	0,03	1,98	0,048	1,06	1,00	1,11	0,5
Tempo de Isquemia Fria	0,00	0,00	-1,03	0,301	1,00	0,99	1,00	0,2
Tempo de Isquemia Quente	0,00	0,04	0,04	0,972	1,00	0,92	1,09	
Idade Doador	-0,01	0,02	-0,53	0,599	0,99	0,96	1,02	0,3
IGL-1								
Em relação ao uso de Custodiol	-1,87	0,69	-2,72	0,007	0,15	0,04	0,59	0,3
Balonização								0,3
Leve - SEM	-0,45	0,73	-0,62	0,536	0,64	0,15	2,66	0,5
Moderada - SEM	-1,54	0,83	-1,85	0,065	0,22	0,04	1,10	
Severa - SEM	0,73	0,76	0,95	0,341	2,07	0,46	9,23	0,3
Fibrose								0,2
Leve - SEM	0,08	0,68	0,12	0,902	1,09	0,29	4,12	0,3
Moderada - SEM	1,03	0,67	1,55	0,122	2,82	0,76	10,46	
Severa - SEM	0,57	1,19	0,48	0,633	1,77	0,17	18,18	0,5
Severa - SEM	-0,11	0,48	-0,23	0,817	0,90	0,35	2,29	0,3
Leve - SEM	-0,03	0,26	-0,11	0,912	0,97	0,58	1,62	
Moderada - SEM	0,23	0,31	0,74	0,456	1,25	0,69	2,28	
Severa - SEM	-0,50	0,51	-0,99	0,323	0,61	0,22	1,64	

Fonte: dados de pesquisa.

Fonte: dados de pesquisa.

5 DISCUSSÃO

O transplante hepático é o tratamento de escolha para a doença hepática terminal e para a falência hepática aguda e tem apresentado um importante progresso ao longo das últimas décadas. Através de melhorias na técnica cirúrgica, no cuidado perioperatório e na imunossupressão, excelentes resultados de curto prazo do enxerto, melhorias na qualidade de vida e a sobrevivência do paciente têm se tornado o resultado esperado (AFONSO *etal.*, 2004; AHMED *etal.*, 2018; JADLOWIEC; TANER, 2016; YANG *etal.*, 2014).

Mesmo com o aumento no número de transplantes hepáticos, a demanda por esse órgão continua a exceder a oferta no mundo, o que leva a elevadas taxas de mortalidade em fila de espera. Em resposta a essa escassez de órgãos, várias estratégias são utilizadas para expandir a oferta de enxertos hepáticos potencialmente utilizáveis. Enxertos são considerados marginais ou de doadores com critérios expandidos, pois se encaixam em alguns critérios que, historicamente, são associados com piores desfechos. Entre esses critérios se encontram enxertos de doadores idosos, doadores após parada cardíaca, enxertos esteatóticos, entre outros (GOLDARACENA *etal.*, 2020).

Dos 385 (trezentos e oitenta e cinco) transplantes analisados no estudo, 68,8% dos receptores eram do sexo masculino e apresentaram uma idade média de 52,75 anos. As principais causas de indicação foram a cirrose por álcool e a hepatopatia por vírus C, compatível com o encontrado na literatura (Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2018). O escore MELD médio dos pacientes no estudo foi de 18,42, compatível com o escore médio dos transplantes realizados no mundo (TROTTER, 2018). Notou-se ainda um aumento no escore MELD médio dos transplantes realizados pela equipe, que em 2007, conforme relatado por Coelho *et al.*, era de 16,4. Esse aumento pode ser justificado pela implantação do sistema MELD para alocação de enxertos na fila de espera no Brasil em julho de 2006 (TROTTER, 2018; COELHO *etal.*, 2007).

A taxa de disfunção do enxerto foi de 45,2%, podendo ser considerada alta, principalmente quando comparada com dados da literatura mundial, que evidenciam taxas em torno de 21-34% (OLTHOFF *et al.*, 2010). É possível que, no nosso meio, a manutenção inadequada do doador, refletida por uma taxa alta de doadores em uso de drogas vasoativas (aproximadamente 88%); já a taxa de não-função do enxerto foi de 4,15%.

A incidência de retransplante foi de 2,33% (9 casos), número consideravelmente menor que o relatado por MONTENOVO *et al.* (2014) em uma revisão com mais de 35.000 casos, em que houve uma taxa de 7,6% de retransplantes. É possível que a taxa no estudo tenha sido baixa, pois foram excluídos do estudo os casos de enxertos não captados por outras equipes, que em sua maioria são enxertos vindos de outras cidades e estados (o que aumenta o tempo de isquemia fria), além da falta de doadores para realizar retransplantes de urgência em tempo hábil.

Segundo ROUTH *et al.* (2013), o doador ideal seria aquele abaixo dos 40 (quarenta) anos, tendo como trauma a causa da morte, doação após morte cerebral, estabilidade hemodinâmica no momento da cirurgia de captação e sem esteatose ou outra lesão hepática crônica, além da ausência de doenças transmissíveis.

Neste estudo, a maioria dos doadores era do sexo masculino com idade média de 39,47 anos com tempo médio de 5,2 dias de internamento. A idade média era de 34,5 anos, conforme relatado por COELHO *et al.* (2007), o que denota um aumento da idade média dos doadores utilizados pela equipe, fato este que também vem sendo observado ao redor do mundo (OPTN, 2018; DURAND *et al.*, 2019).

Outro dado relevante foi o fato de que 88% dos doadores estava em uso de pelo menos uma droga vasoativa, sendo a noradrenalina a mais utilizada. Enxertos captados de doadores com períodos de pelo menos 30 (trinta) minutos de hipotensão ou em uso de drogas vasoativas apresentam uma taxa de sobrevida menor (VODKIN; KUO, 2017; JACOB *et al.*, 2010).

A presença de hipernatremia no doador é classicamente considerada um fator de risco para a falência do enxerto hepático, tendo como provável mecanismo um maior edema das células hepáticas, com maior osmolaridade e piora da lesão por induzida na reperfusão hepática (ROUTH *et al.*, 2013). No entanto, alguns trabalhos recentes tem mostrado que a hipernatremia não tem sido associada a um aumento nas taxas de falência hepática (COELHO *et al.*, 2007; KASEJE *et al.*, 2013; KASEJE *et al.*, 2015). Neste estudo, foi encontrado um sódio médio do doador de 157,57 mEq/L, e não houve associação estatística entre o aumento do sódio e a disfunção ou não-função do enxerto.

Segundo PANISELLO-ROSELLO *et al.* (2018), durante o condicionamento hipotérmico do fígado, ocorre ausência da oferta de oxigênio e nutrientes, o que contribui para um acúmulo de resíduos metabólicos, o que, com a quebra de ATP e alteração da homeostase iônica, favorece a um aumento da acidose e disfunção, sendo, portanto, o uso das soluções de preservação mandatário para levar uma maior proteção ao enxerto contra

a lesão por isquemia. Existem várias soluções de preservação disponíveis, sendo as mais utilizadas a Solução de Wiscosin, o Celsior, a histidine-tryptophane-ketoglutarate (Custodiol®) e o Institut Georges Lopez-1 (IGL-1®), as duas últimas utilizadas nesta pesquisa. Na literatura, existem diversos trabalhos que apresentam resultados conflitantes, comparando a efetividade das soluções Custodiol® e IGL-1® (PANISELLO-ROSELLO *et al.*, 2018; MEINE *et al.*, 2015; PANISELLO-ROSELLO *et al.*, 2018; ADAM *et al.*, 2015).

Durante a análise univariada e de regressão logística neste estudo, evidenciou-se um fator protetor para a evolução de disfunção do enxerto associada ao uso de IGL-1® em relação ao uso de Custodiol® ($p=0,003$ com Odds Ratio de 0,49), bem como para não-função do enxerto ($p=0,007$ com Odds Radio de 0,15). Evidenciou-se ainda que os dois grupos eram semelhantes, sem diferenças estatísticas entre eles. Apesar de existirem trabalhos que mostram um aumento na taxa de falência do enxerto associado ao uso de Custodiol® em relação ao uso de IGL-1®, tal relação não é tão bem estabelecida na literatura. Este estudo vem, portanto, reforçar essa menor associação do uso da solução de preservação IGL-1® e a evolução para falência do enxerto no pós-transplante hepático em relação ao uso de Custodiol®.

O padrão-ouro para avaliar a presença de esteatose hepática ou de outras alterações microscópicas é a análise histológica, realizada através de biópsia. Existe uma variação muito grande sobre quando e como fazer a biópsia do enxerto, existindo serviços em que ela é realizada de maneira percutânea no pré-operatório ou, como na maioria, durante o procedimento, podendo ainda ser com a ressecção em cunha de um fragmento ou com agulha própria para biópsia hepática. Alguns serviços a realizam de rotina, enquanto outros apenas quando um grau significativo de esteatose ou outras alterações não podem ser descartadas. É importante notar ainda que a biópsia apresenta uma importante variação inter-observador para avaliações quantitativas e qualitativas das características histológicas da esteatose, balonização e fibrose hepática e sua acurácia depende tanto da experiência do patologista quanto da qualidade da biópsia (ALVAREZ-MERCADO *et al.*, 2019; PADOIN *et al.*, 2006).

A análise pode ser feita tanto em biópsia de congelação ou análise de rotina (fixada em formaliza e embebida em parafina). A biópsia de congelação apresenta como vantagem a liberação mais rápida de um resultado, mas tem a necessidade de uma equipe de patologistas, com toda a logística envolvida, disponível de sobreaviso para a análise (muitas vezes os transplantes ocorrem à noite, durante a madrugada ou em outros horários pouco convencionais, como finais de semana e feriados (o que acarreta um custo elevado)).

Além disso, durante o preparo da lâmina para a biópsia de congelação, podem aparecer artefatos histológicos que podem mimetizar a esteatose (gotículas de água ou falhas, por exemplo). A análise de rotina com secções de parafina tende a apresentar menos artefatos, mas um tempo de preparação, leitura da lâmina e liberação do laudo maior, o que muitas vezes inviabiliza a sua utilização para liberação do órgão para transplante (BIESTERFELD *et al.*, 2011; SUN *et al.*, 2020).

Apesar dessas desvantagens, HOLÓWKO *et al.* (2014) evidenciaram que a biópsia de congelação pode ser utilizada para auxiliar a decisão do cirurgião, principalmente nos casos em que se quer descartar enxertos com esteatose maior que 50%. Cabe ressaltar ainda que existe uma variação imensa na avaliação da presença e grau de esteatose macrovesicular e microvesicular inter-observador e até mesmo no mesmo observador, de acordo com o método de avaliação, além de que a biópsia nem sempre reflete o grau de esteatose do órgão como todo.

Outra limitação deste tipo de biópsia em cunha se deve ao fato de que, mesmo em fígados normais, pode ser evidenciada a presença de fibrose em áreas subcapsulares (superficiais), o que pode levar a diagnósticos histopatológicos errados, com o diagnóstico de um grau maior de fibrose do que é realmente encontrado no órgão (BUSUTIL *etal.*, 2015; PETROWSKY; BUSUTIL, 2017; GAO *etal.*, 2009; PADOIN *etal.*, 2006).

A avaliação diagnóstica do tecido hepático é baseada na avaliação de secções coradas com Hematoxilina e Eosina, sendo alguns corantes especiais utilizados apenas de acordo com o contexto clínico ou com alterações evidenciadas na avaliação inicial. Com isso, algumas alterações, tais como a presença de fibrose e sua classificação (se portal ou perissinusoidal) ou a presença de pigmentos como ferro podem ser mal interpretadas, caso não sejam utilizados corantes específicos como o corante tricômico de Masson e o corante de Perls para ferro (KRISHNA, 2013).

Em alguns serviços, realiza-se uma biópsia hepática antes da captação, especialmente em casos em que o doador apresenta síndrome metabólica ou história de ingestão de álcool (FENG; LAI, 2014), com o objetivo de ter um resultado histológico que dê mais segurança de se utilizar um enxerto com possível grau elevado ou moderado de esteatose ou outras alterações microscópicas que contraindiquem a sua utilização. Infelizmente, essa prática envolve custos (tais como a necessidade de uma agulha de biópsia percutânea guiada por algum exame de imagem, equipe para realização da biópsia e equipe para avaliar a biópsia) que inviabilizam a sua realização em muitos serviços.

Em nosso meio, praticamente todas as biópsias são feitas no momento da cirurgia de captação de múltiplos órgãos, havendo ainda pouca realização de biópsia de congelação, devido aos elevados custos necessários para a sua disponibilidade integral para realização.

No presente estudo, uma biópsia em cunha é realizada de rotina no momento da cirurgia de extração de múltiplos órgãos no lobo esquerdo do fígado, antes da perfusão dos órgãos e a análise foi feita de maneira rotineira após o fragmento ter sido fixado em formalina e embebido em parafina, sendo o seu resultado liberado apenas após alguns dias de sua realização.

Após a perfusão portal e arterial durante a cirurgia de captação de múltiplos órgãos, o enxerto hepático é avaliado macroscopicamente quanto ao seu tamanho, coloração, consistência e bordas, devendo ser descartados aqueles órgãos com características sugestivas da presença de graus moderado e severo de esteatose macrovesicular (consistência endurecida, coloração em tons de amarelo mais escuro, bordos rombos) ou graus avançados de fibrose (bordos rombos, consistência endurecida, presença de circulação colateral associada). Essa avaliação é muito subjetiva, mas quando feita por cirurgiões experientes, existe um alto índice de concordância entre a avaliação macroscópica feita pelo cirurgião e o resultado da biópsia (MARTINS *et al.*, 2013).

Segundo CELEBI *et al.* (2020), muito pouco se sabe sobre a patogênese da esteatose microvesicular, mas em muitas instâncias o defeito primário pode ser uma disfunção mitocondrial. Contudo, independente da sua causa, a presença de esteatose microvesicular, mesmo quando presente em percentuais avançados, não é associada ao aumento nas taxas de falência no pós-transplante (MELIN *et al.*, 2013; DUTKWOSKI *et al.*, 2012; HOLÓWKO *et al.*, 2014; ANDERT *et al.*, 2017). Neste estudo, em conformidade com a literatura, evidenciou-se que a presença de esteatose microvesicular, independente do grau encontrado, não foi associada a uma maior chance de evolução para disfunção ou não função primária do enxerto.

A balonização hepática reflete uma lesão celular aguda e reversível, e alguns trabalhos a associam com a disfunção de enxerto (D'ALESSANDRO *et al.*, 1991). Contudo, neste estudo, não houve nenhuma associação.

A presença de esteatose macrovesicular é considerada um fator de risco para evolução ruim no pós-transplante hepático, mas a utilização de tais enxertos se faz necessária pela necessidade em se aumentar o *pool* de doadores, em uma tentativa de se diminuir a mortalidade em fila de transplante. A utilização de enxertos com esteatose

macrovesicular leve é considerada segura, não sendo associada a desfechos desfavoráveis, enquanto a utilização de enxertos com mais de 30% de esteatose macrovesicular é associada ao aumento na taxa de falência de enxerto (CHU *et al.*, 2015). Atualmente, o enxerto com mais de 60% de esteatose deve, idealmente, ser prontamente descartado, pois apresenta taxas proibitivas de disfunção e não-função primária. Já o enxerto com esteatose entre 30% e 60% pode ser utilizado, desde que associado a outros fatores favoráveis, como tempo de isquemia fria e quente baixos, escore MELD do receptor baixo, ausência de trombose portal no receptor, entre outros, o que pode ser reforçado pelo estudo de GAO *et al.* (2009). Alguns autores como CHU *et al.* (2015) acreditam que enxertos com esteatose moderada a severa não impactam à sobrevivência do receptor no longo prazo, estando o principal risco no período de pós-transplante precoce devido à não-função de enxerto.

Na presente pesquisa, a utilização de enxertos sem esteatose apresentou um efeito protetor sobre a evolução para falência de enxerto, enquanto a presença de esteatose severa foi associada a um aumento no risco. Não houve diferença estatística entre a utilização de enxertos com esteatose macrovesicular leve ou moderada para a evolução para disfunção ou não-função de enxerto, o que vai de encontro ao que é evidenciado na literatura, em que enxertos com esteatose moderada são associados a piores taxas. Isso pode ocorrer por uma boa seleção de doador com receptor, optando por não transplantar fígados com esteatose moderada em receptores graves, com escore MELD alto ou trombo na veia porta, por exemplo, além de se evitar utilizar esses enxertos, em situações em que o tempo de isquemia fria vai ser sabidamente maior que o padrão.

Já a utilização de enxertos hepáticos com fibrose é controversa. D'ERRICO *et al.* (2019) evidenciou que os pacientes que receberam enxertos com fibrose evoluíram com pior sobrevida global e do enxerto, e que quando a fibrose era associada a dislipidemia do doador, havia uma maior chance de evolução para disfunção precoce do enxerto. No entanto, WADHERA *et al.* (2018) mostraram que os receptores de enxertos com fibrose inicial apresentaram uma sobrevida de longo prazo aceitável. Na presente casuística, foram utilizados enxertos com fibrose em aproximadamente 56% dos casos, sendo esta moderada ou severa em quase 25%, no entanto não se observou piores taxas de falência de enxerto, maiores tempos de internamento hospitalar ou piores curvas de sobrevida, mesmo quando comparados enxertos com graus severos de fibrose (utilizado em 6,3% dos casos). Tal fato pode ser justificado pelo serviço ser realizada uma biópsia em cunha do enxerto, e não uma biópsia com utilização de agulha própria, que proporciona a coleta de material

hepático mais profundo, livre da área de fibrose que pode estar presente nas áreas subcapsulares (PADOIN *et al.*, 2006; IMAMUNRA *et al.*, 1993).

Cabe ressaltar que grande parte dos transplantes são realizados em caráter de urgência, então as cirurgias de captação de múltiplos órgãos muitas vezes acontecem durante a madrugada ou em outros horários não comerciais, o que dificulta o acesso à realização de biópsia de congelação. Por esse motivo, nestes serviços não se utilizou a biópsia de congelação para a liberação do enxerto, sendo essa liberação para o transplante feita apenas após a avaliação macroscópica do cirurgião no momento da captação, servindo, portanto, o resultado da biópsia apenas para comparações futuras. Isso deixa a equipe de cirurgiões de captação sobre grande pressão sobre a decisão de se utilizar ou não um órgão, o que pode significar utilizar ou descartar um órgão de maneira inadequada. No momento da cirurgia de extração, o órgão deve ser avaliado quanto à consistência, à coloração, ao formato dos bordos e à presença ou ausência de ranhuras. CESARETTI *et al.* (2019) evidenciaram que mesmo cirurgiões experientes podem errar na decisão sobre quando utilizar ou não um enxerto, o que pode justificar a presença, mesmo que relativamente baixa, de enxertos com esteatose macrovesicular severa nesta casuística.

Esse estudo reforça a possibilidade de utilização de enxertos considerados não ideais, principalmente os que apresentam esteatose macrovesicular moderada. Tais órgãos podem ser utilizados com segurança, desde que em situações controladas (como tempo de isquemia fria e quente curtos, e escore MELD baixo do receptor), evoluindo com taxas de disfunção e não-função primária aceitáveis. Além disso, notou-se que a avaliação macroscópica feita pelo cirurgião no momento da captação tem se mostrado de grande importância, não sendo associada a piores desfechos. Acredita-se que a utilização de biópsia de congelação deva ser reservada para casos especiais, em que há dúvida da qualidade do enxerto e de acordo com a sua disponibilidade, e já a biópsia de parafina, reservada para comparações futuras e aprendizado da equipe.

A principal limitação do estudo se deve à natureza retrospectiva da análise dos dados, mas mesmo com tal limitação há um maior embasamento para se utilizar enxertos que em outras situações poderiam ser descartados, o que pode levar a um aumento da mortalidade na fila do transplante. Reforça ainda que a presença, independente do grau, de esteatose microvesicular, balonização e fibrose hepática não está associada a um pior desfecho. Como achado ocasional, evidenciou-se que a utilização de solução de preservação IGL-1® foi associada a uma menor taxa de evolução para falência do enxerto em relação ao uso da solução de preservação Custodiol®.

6 CONCLUSÃO

1 - A presença de esteatose microvesicular, balonização hepática e fibrose hepática nas biópsias dos enxertos não são preditores para a evolução da disfunção ou não-função do enxerto.

2 - A ausência de esteatose macrovesicular foi associada a uma menor evolução para falência do enxerto de fígado no pós-transplante, enquanto a presença de esteatose severa foi associada a um aumento importante das taxas de disfunção primária do enxerto (Odds Ratio de 12,35).

3 - A utilização de IGL-1® como solução de preservação foi associada a uma menor taxa de disfunção e não-função primária do enxerto em relação ao uso de Custodiol®.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, R; DELVART, V; KARAM, V; DUCERF, C; NAVARRO, F; LETOUBLON, C; BELGHITI, J; PEZET, D; CASTAING, D; LE TREUT, YP; GUGENHEIM, J; BACHÉLLIER, P; PIRENNE, J; MUIESAN, P. Compared Efficacy of Preservation Solutions in Liver Transplantation: A Long-Term Outcome Study From the European Liver Transplant Registry. **American Journal of Transplantation**, v 15, p 395-408, 2015.

AFONSO, RC; SAAD, WA; PARRA, OM; LEITAO, R; FERRAZ-NETO, BH. Impact of Steatotic Grafts on Initial Function and Prognosis After Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v 36, p 909-911, 2004.

AHMED, EA; EL-BADRY, AM; MOCCHIGIANI, F; MONTALTI, R; HASSAN, AEA; REDWAN, AA; VIVARELLI, M. Impact of Graft Steatosis on Postoperative Complications after Liver Transplantation. **The Surgery Journal**, v 4, n4, p 188-196, 2018.

AHMED, O; DOYLE, MBM. Liver Transplantation: expanding the donor and recipient pool. **Chin Chin Oncol**, v 10, n 1, p 1-8, 2021.

AKKINA, SKA; ASRANI, SKA; PENG, Y; STOCK, P; KIM, R; ISRANI, AK. Development of Organ-Specific Donor Risk Indices. **Liver Transpl.**, v 18, n 4, p 395-404, 2012.

ALVAREZ-MERCADO, AI; GULFO, J; GÓMEZ, MR; JIMÉNEZ-CASTRO, MB; GRACIA-SANCHO, J; PERALTA, C. Use of Steatotic Grafts in Liver Transplantation: Current Status. **Liver Transpl.**, v 25, n 5, p 771-786, 2019.

ANDERT, A, ULMER, TF; SCHÖNING, W; KROY, D; HEIN, M. Grade of Donor Liver Microvesicular Steatosis does not Affect the Postoperative Outcome after Liver Transplantation. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int**, v 16, n 6, p 617-623, 2017.

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, A. (2020). **Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020)**. São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes.

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, A. (2021). **Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2014-2021)**. São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes.

BIESTERFELD, S; KNAPP, J; BITTINGER, F; GÖTTE, H; SCHRAMM, M; OTTO, G. Frozen Section Diagnosis in Donor Liver Biopsies: Observer Variation of Semiquantitative and Quantitative Steatosis Assessment. **Virchows Arch**, v 461, p 177-183, 2012.

BRUNT, EM; TINIAKOS, DG. Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **World J Gastroenterol**, v16, n 42, p 5286-5296, 2010.

BUSUTIL, RW; DiNORCIA, J; KALDAS, FM. Extended Criteria Donors. **Transplantation of the Liver**. 3th Edition, ch 41, p547-556, 2015.

CARR, RM; ORANU, A; KHUNGAR, V. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. **Gastroenterol Clin North Am.**, v 45, n 4, p 639-652, 2016.

CELEBI, G; CICEK, AF; GUREL, H; GENÇ, H; KIRIK, A; ERCIN, CN; DOGRU, T. Microvesicular Steatosis: a Missed Item in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, v 83, p 565-570, 2020.

CESARETTI, M; ADDEO, P; SCHIAVO, L; ANTY, R; IANNELLI, A. Assessment of Liver Graft Steatosis: Where Do We Stand? *Liver Transpl*, v 25, n 3, p 500-519, 2019.

CHU, MJJ; DARE, AJ; PHILLIPS, ARJ; BARTLETT, ASJR. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg*, v 15, p 1713-1724, 2015.

COELHO, GR. **Fatores Relacionados a Disfunção e Não Função Primária do Enxerto no Transplante de Fígado**. 2007. 92f. Tese (Mestrado em Cirurgia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

D'ALESSANDRO, AM; KALAYOGLU, M; SOLLINGER, HW; HOFFMANN, RM; REED, A; KNECHTLE, SJ; PIRSCH, JD; HAFEZ, GR; LORENTZEN, D; BELZER, FO. The Predictive Value of Donor Liver Biopsies for the Development of Primary Nonfunction after Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation*, v 51, p 157-163, 1991.

Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. (2018). *Boletim Epidemiológico: Hepatites virais*. Brasília: Secretaria de vigilância em Saude.

DEROOSE, JP; KAZEMIER, G; ZONDERVAN, P; IZERMANS, JNM; METSELAAR, HJ; ALWAYN, IPJ. Hepatic Steatosis is not Always a Contraindication for Cadaveric Liver Transplantation. *HPB*, 2011; 13: 417-425.

D'ERRICO, A; RIEFOLO, M; SERENARI, M; De PACE, V; SANTANDREA, G; MONICA, M; VASURI, F. The Histological Assessment of Liver Fibrosis in Grafts from Extended Criteria Donors Predicts the Outcome after Liver Transplantation: a Retrospective Study. *Dig Liver Dis* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.05.013>

DURAND, F; LEVITSKY, J; CAUCHY, F; GILGENKRANTZ, H; SOUBRANE, O; FRANCOZ, C. Age and Liver Transplantation. *Journal of Hepatology*, v 70, p 745-758, 2019.

DUTKWOSKI, P; SCHLEGEL, A; SLANKAMENAC, K; OBERKOFER, CE; ADAM, R; BURROUGHS, AK; CLAVIEN, PA. The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems. *Annals of Surgery* (2012) Vol 256, 5, 861-869.

FARRELL, GC; TEOH, NC; McCUSKEY, RS. Hepatic Microcirculation in Fatty Liver Disease. *The Anatomical Record*, v 291, p684-692, 2008.

FENG, S; GOODRICH, NP; BRAGG-GRESHAM, JL; DYKSTRA, DM; PUNCH, JD; DEBROY, MA; GREENSTEIN, SM; MERION, RM. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *American Journal of Transplantation*, v 6, p 783-790, 2006.

FENG, S; LAI, JCL. Expanded Criteria Donors. **Clin Liver Dis.**, v 18, n 3, p 633-649, 2014.

GABRIELLI, M; MOISAN, F; VISAL, M; DUARTE, I; JIMENEZ, M; IZQUIERDO, G; DOMINGUEZ, P; MENDEZ, J; SOZA, A; BENITEZ, C; PEREZ, R; ARRESE, M; GUERRA, J; JARUFE, N; MARTINEZ, J. Steatotic Livers. Can We Use Them in OLTX? Outcome Data from a Prospective Baseline Liver Biopsy Study. **Annals of Hepatology**, 2012; 11 (6): 891-898.

GAO, F; XU, X; LING, Q; WU, J; ZHOU, L; XIE, HY; WANG, HP; ZHENG, SS. Efficacy and Safety of Moderately Steatotic Donor Liver in Transplantation. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int**, 2009; Vol 8, No 1: 29-33.

GOLDARACENA, N; CULLEN, JM; KLIM, DS; EKSER, B; HALAZUN, KJ. Expanding the Donor Pool for Liver Transplantation with Marginal Donors. **International Journal of Surgery**, <https://doi.org/10/1016/j.ijssu.2020.05.024>, 2020.

GOLDSTEIN, NS; HART, J; LEWIN, KJ. Diffuse Hepatocyte Ballooning in Liver Biopsies from Orthotopic Liver Transplanted Patients. **Histopathology**, v 18, p 331-338, 1991.

GOMÉZ, EJ; JUNGSMANN, S; LIMA, AS. Resource Allocations and Disparities in the Brazilian Health Care System: Insights from Organ Transplantation Services. **BMC Health Services Research**, 18, n 90, p 2-7, 2018.

GRAZIADEI, I; ZOLLER, H; FICKERT, P; SCHNEEBERGER, S; FINKENSTEDT, A; PECK-RADOSAVJEVIC, M; MÜLLER, H; KOHI, C; SPERMER-UNTERWEGER, B; ESCHERTZHUBER, S; HOFER, H; ÖFNER, D; TILG, H; VOGEL, W; TRAUNER, M; BERLAKOVICH, G. Indications for Liver Transplantation in Adults. **Wien Klein Wochenschr.** V 128, p 679-690, 2016.

HERNANDEZ-GEA, V; FRIEDMAN, SL. Pathogenesis of Liver Fibrosis. **Annu Pathol Mech Dis**, v 6, p 425-456, 2011.

HOLÓWKO, W; MAZURKIEWICZ, M; GRAT, M; KOPERSKI, L; LEWANDOWSKI, Z; SMOTER, P; ZIARKIEWICZ-WRÓBLEWSKA, B; GÓRNICKA, B; ZBOROWSKA, H; KRAWCZYK, M. Reliability of Frozen Section in the Assessment of Allograft Steatosis in Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v 46, p 2755-2757, 2014.

IMAMUNRA, H; KAWASAKI, S; BANDAI, Y; SANJO, K; IDEZUKI, Y. Comparison Between Wedge and Needle Biopsies for Evaluating the Degree of Cirrhosis. **Journal of Hepatology** (1993); 17: 215-219.

JACOB, DA; HAASE, E; KLEIN, F; PRATSCHKE, J; NEUMANN, UP; NEUHAUS, P; BAHRA, M. Donor Influence on Outcome in Patients Undergoing Liver Transplant for Primary Biliary Cirrhosis. **Experimental and Clinical Transplantation**, v 2, p 104-110, 2010.

JADLOWIEC, CC; TANER, T. Liver Transplantation: Current Status and Challenges. **World J Gastroenterol**, v 22, n 18, p 4438-4445, 2016.

KARANJIA, RN; CROSSEY MME; COX, IJ; FYE, HKS; NJIE, R; GOLDIN, RD; TAYLOR-ROBINSON, SD. Hepatic Steatosis and Fibrosis: Non-invasive Assessment. **World J Gastroenterol**, v 22, n 45, p 9880-9897, 2016.

KASEJE, N; LÜTHOLD, S; MENTHA, G; TOSO, C; BELLI, D; McLIN, V; WILDHABER, B. Donor Hypernatremia Influences Outcome Following Pediatric Liver Transplantation. **Eur J Pediatr Surg**, v 23, p 8-23, 2013.

KASEJE, N; McLIN, V; TOSO, C; PONCET, A; WILDHABER, BE. Donor Hypernatremia Before Procurement and Early Outcome Following Pediatric Liver Transplantation. **Liver Transplantation**, v 21, p 1076-1081, 2015.

KRISHNA, M. Role of Special Stains in Diagnostic Liver Pathology. **Clinical Liver Disease**, Vol. 2, No. S1, 2013

LACKNER, C; GOGG-KAMERER, M; ZATLOUKAL, K; STUMPNER, C; BRUNT, EM; DENK, H. Ballooned Hepatocytosis in Steatohepatitis: The Value of Keratin Immunohistochemistry for Diagnosis. **Journal of Hepatology**, v 48, p 821–828, 2008.

MARTINS, AMA; COELHO, GR; MARQUES, GA; MORAES, MO; VALENÇA JR., JT; GARCIA, JHP. Hepatic Steatosis Assessment: a Comparative Study Between Surgeon Evaluation and Forward Histopathologic Findings. **Arq Gastroenterol**, v 50, n 1, p 15-18, 2013.

MEINE, MH; LEIPNITZ, I; ZANOTELLI, ML; SCHLINDWEIN, ES; KISS, G; MARTINI, J; FLACK JR, AM; MUCENIC, M; BRANDÃO, AM; MARRONI, CA; CANTISANI, GPC. Comparison Between IGL-1 and HTK Preservation Solutions in Deceased Donor Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v 47, p 888-893, 2015.

MELIN, C; MIICK, R; YOUNG, N; ORTIZ, J; BALASUBRAMANIAN, M. **ArchPathol Lab Med** (2013) Vol 137, 270-274.

MONTENOVO, MI; HANSEN, RN; DICK, AAS. Outcomes of adult liver re-transplant patients in the model for end-stage liver disease era: is it time to reconsider its indications? **Clin Transplant**, v 28, p 1099-1104, 2014.

OTHOFF, KM; KULIK, L; SAMSTEIN, B; KAMINSKI, M; ABECASSIS, M; EMOND, J; SHAKED, A; CHRISTIE, JD. Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. **Liver Transplantation**, 2010; 16: 943-949.

PADOIN, AV; MOTTIN, CC; MORETTO, M; BERLEZE, D; KUPSKI, C; GLOCK, L; Da SILVA, JB. A comparison of Wedge and Needle Hepatic Biopsy in Open Bariatric Surgery. **Obesity Surgery** (2006) 16, 178-182.

PANISELLO-ROSELLO, A; CASTRO-BENÍTEZ, C; LOPEZ, A; BALLOJI, S; FOLCH-PUY, E; ADAM, R; ROSELLÓ-CATAFAU, J. Graft Protection Against Cold Ischemia Preservation: An Institute George Lopez 1 and Histidine-tryptophan-ketoglutarate Solution Appraisal. **Transplantation Proceedings**, v 50, p 714-718, 2018.

PANISELLO-ROSELLÓ, A; VERDE, E; LOPÉZ, A; FLORES, M; FOLCH-PUY, E; ROLO, A; PALMEIRA, C; HOTTER, G; CARBONELL, T; ADAM, R; ROSELLÓ-

CATAFAU, J. Cytoprotective Mechanisms in Fatty Liver Preservation against Cold Ischemia Injury: A Comparison between IGL-1 and HTK. **Int J Mol Sci**, v 19, 348, 2018.

PETROWSKY, H; BUSUTIL, RW. Graft Failure. **Transplantation of the Liver** - 3th Edition, ch 75, p960-974, 2017.

ROUTH, D; NAIDU, S; SHARMA, S; RANJAN, P; GODARA, R. Changing Pattern of Donor Selection Criteria in Deceased Donor Liver Transplant: A Review of Literature. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v 3, n 4, p 337-346, 2013.

SAID, RF. Utilization of Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation. **Int J Org Transplant Med**, v 4, n 2, p 46-59, 2013.

SALVIANO, MEM; LIMA, AS; TONELLI, IS; CORREA, HP; CHIANCA, TCM. Disfunção e Não Função Primária do Enxerto Hepático: Revisão Integrativa. **Rev Col Bras Cir**, v 47, n 1, p e2039, 2019.

SAMUEL, D; COILLY, A. Management of Patients with Liver Diseases on the Waiting List for Transplantation: a Major Impact of the Success of Liver Transplantation. **BMC Medicine**, v 16, n 116, p 1-5, 2018.

SUN, L; MARSH, JN; MATLOCK, MK; CHEN, L; GAUT, JP; BRUNT, EM; SWAMI-DASS, SJ; LIU, TC. Deep Learning Quantification of Percent Steatosis in Donor Liver Biopsy Frozen Sections. **EBioMedicine**, v 60, 103029, 2020.

THE ORGAN PROCUREMENT AND TRANSPLANTATION NETWORK (OPTN). Disponível em: <<http://www.optn.org.com>>. Acesso em 13 April 2022.

TROTTER, JF. Liver Transplantation Around the World. **Co-Transplantation**, v 22, n 2, 2017.

TSOCHATZIS, EA; BOSCH, J; BURROUGHS, AK. Liver Cirrhosis. **The Lancet**, v 383, p 1749-1761, 2014.

UREÑA, MAG; RUIZ-DELGADO, FC; GONZÁLEZ, EM; SEGUROLA, CL; ROMERO, CJ; GARCIA, IG; GONZÁLEZ-PINTO, I; SANZ, RG. Assessing Risk of the Use of Livers with Macro and Microsteatosis in a Liver Transplant Program. **Transplantation Proceedings**, v 30, p 3288-3291, 1998.

VODKIN, I; KUO, A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. **Clin Liver Dis**, v 17, p 1-13, 2017.

WADHERA, V; HARIMOTO, N; LUBEZKY, N; GOMATOS, I; FACCIUTO, M; GONZALES, D; STUECK, A; FIEL, MI; SCHIANO, T; FACCIUTO, ME. The Impact of Donor over Allograft Fibrosis on Patient Undergoing Liver Transplantation. **Clin Transplant**, v 32, n 3, 2018.

WONG, TCL; FUNG, JYY; CHOK, KSH; CHEUNG, TT; CHAN, ACY; SHARR, WW; DAI, WC; CHAN, SC; LO, CM. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Using Severely Steatotic Grafts from Brain-Dead Donors. **Liver Transplantation**, 2016; 22: 226-236.

YANG, LS; SHAN, LL; SAXENA, A; MORRIS, DL. Liver Transplantation: a Systematic Review of Long-Term Quality of Life. **Liver Int.**, v 34, p 1298-1313, 2014.

8 ANEXOS

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS MICROSCÓPICOS DA BIOPSIA DO ENXERTO E A OCORRÊNCIA DE DISFUNÇÃO PRIMÁRIA PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO

Pesquisador: José Francisco Rêgo e Silva Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 94462318.0.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.979.492

Apresentação do Projeto:

O pesquisador deverá:

- Apresentar o TCLE, redigido de acordo com a Resolução 466/12 (escrito em linguagem simples, incluir riscos e benefícios para o participante, incluir os dados pessoais do pesquisador e do CEP/HUWC), para ser submetido aos pacientes que permanecem em seguimento, mantendo o termo de dispensa para os falecidos e para os que perderam o seguimento clínico;
- Apresentar o Termo de assentimento para os menores de 18 anos.

Este é um projeto de José Francisco Rêgo e Silva Filho com orientação do professor Dr. José Huygens Parente Garcia. Trata-se de um coorte retrospectivo. Embora de forma resumida, o projeto apresenta revisão de literatura compatível com o objeto de estudo. Não foi apresentado cálculo para determinação da amostra, estando os critérios de inclusão muito amplos para uma amostra proposta com 400 prontuários; inclusive faltando os dados da idade proposta para inclusão no Projeto. Tal informação só é visualizada nas informações básicas. Parte da hipótese que: receptores de fígados com grau leve de esteatose vão evoluir com menos disfunção precoce de enxerto, em relação a receptores de fígados com grau moderado e severo de esteatose ou outras alterações microscópicas, independente da solução de preservação utilizada.

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo s/n
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B - Índice de Risco do Doador

Características do Doador	Índice de Risco do Doador		
	Taxa de Risco	IC 95%	p
Idade, anos			
<40	1		1,98
40-49	1,17	1,08-1,26	0,0002
50-59	1,32	1,21-1,43	<0,0001
60-69	1,53	1,39-1,68	<0,0001
>70	1,65	1,46-1,87	<0,0001
Raça Afro-americana (versus branca)	1,19	1,10-1,29	<0,0001
Altura (a cada 10cm de diminuição)	1,07	1,04-1,09	<0,0001
Causa da morte, AVC	1,16	1,08-1,24	<0,0001
Causa da morte, outros	1,20	1,03-1,40	0,018
Doação após morte cardíaca	1,51	1,19-1,91	0,0006
Enxerto parcial, <i>split</i>	1,52	1,27-1,83	<0,0001

IC, intervalo de confiança; AVC, acidente vascular cerebral; DMC, doação após morte cardíaca; CDM, causa da morte

Cálculo: Índice de Risco do Doador = $\exp[(0.154 \text{ se } 40 \leq \text{idade} < 50) + (0.274 \text{ se } 50 \leq \text{idade} < 60) + (0.424 \text{ se } 60 \leq \text{idade} < 70) + (0.501 \text{ se } 70 \leq \text{age}) + (0.079 \text{ se } \text{CDM} = \text{anoxia}) + (0.145 \text{ se } \text{CDM} = \text{AVC}) + (0.184 \text{ se } \text{CDM} = \text{outra}) + (0.176 \text{ se } \text{raça} = \text{Afro-americano}) + (0.126 \text{ se } \text{raça} = \text{outro}) + (0.411 \text{ se } \text{DMC}) + (0.422 \text{ se } \text{parcial/ split}) + (0.066 ((170 - \text{altura})/10)) + (0.105 \text{ se } \text{oferta regional}) + (0.244 \text{ se } \text{oferta nacional}) + (0.010 \times \text{tempo de isquemia fria})]$.

Traduzido de Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant 2006; 6:783-790.