

Disfunção e não função primária do enxerto hepático: revisão integrativa.

Primary liver graft dysfunction and non-function: integrative literature review.

Márcia Eller Miranda Salviano¹; Agnaldo Soares Lima, TCBC-MG²; Isadora Soto Tonelli¹; Hérica Pinheiro Correa¹; Tânia Couto Machado Chianca¹.

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

RESUMO

Evitar mortes na fila de espera por um órgão não é mais o único foco de atenção das equipes de transplantação. As pesquisas e cuidados na prática clínica têm sido cada vez mais voltados para o funcionamento do enxerto pós-implante. O objetivo desse estudo foi identificar a nomenclatura utilizada na literatura para disfunção e não função de um enxerto hepático, bem como, investigar as incidências e fatores de risco. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de publicações na íntegra em português, inglês e espanhol, entre 2012 e 2016, nas bases: CINAHL, MEDLINE, Cochrane, LILACS, BDNF, IBECs, EMBASE e *Web of Science*. Foram selecionados 14 estudos em que se identificou incidências variando entre 7% e 27% e a nomenclatura utilizada para descrever o evento foi mau funcionamento inicial, hipofunção do enxerto, função marginal ou retardo na função. Foram encontradas incidências de não função primária do enxerto hepático entre 1,4% e 8,4% dos pacientes e a nomenclatura usada para descrever o evento foi disfunção precoce ou perda do enxerto. Os fatores de risco encontrados são relacionados às variáveis do doador, receptor, enxerto e logística do transplante. Conclui-se que o conhecimento das diferentes nomenclaturas empregadas na literatura, das incidências da disfunção e não função primária e seus fatores de risco são fundamentais para qualificar

as intervenções de controle dos eventos na perspectiva de melhorar a sobrevivência do paciente pós-transplante hepático.

Descritores: Disfunção Primária do Enxerto. Transplante de Fígado. Fatores de Risco.

INTRODUÇÃO

O evento mais temido por cirurgiões transplantadores é o não funcionamento do enxerto pós-implante¹⁻⁶. Para descrever essa condição, a literatura utiliza diferentes nomenclaturas, especialmente, no caso do transplante hepático⁷. O início de um transplante de fígado ocorre na retirada do fígado a ser doado, seguido pela preparação do enxerto e finalizando com o implante no receptor. Na retirada, quando a aorta é clampeada, o enxerto é submetido à desvascularização, com prolongada privação de oxigênio e consequente queda das reservas energéticas nos tecidos. Apesar da falta de nutrição celular, o órgão exposto à isquemia fria (gelo), mantém inalterado o seu aspecto morfológico macroscópico. Entretanto, quando a artéria aorta é desclampeada no receptor, e o fígado é reperfundido, ocorre a lesão denominada isquemia-reperfusão a nível tecidual e celular. As alterações bioquímicas e morfológicas decorrentes, com persistente isquemia-hipóxia das células endoteliais provocam a formação de radicais livres que lesam o endotélio, os hepatócitos e ativam as células de Kupffer, resultando em mudanças nos níveis de proteínas associadas a eventos inflamatórios e imunológicos⁵. Os achados histopatológicos incluem infiltração inflamatória aguda, presença de dano hepatocelular, como necrose coagulativa e grande infiltrado de neutrófilos, que caracterizam a disfunção do enxerto⁶. Após 14 horas de isquemia fria essa lesão é muito mais grave, podendo contribuir para a falha precoce do enxerto.

A "disfunção hepática" é caracterizada pela presença de ao menos uma das variáveis: bilirrubina =10mg/ml, Razão Normalizada Internacional (RNI) =1,6 durante os primeiros sete dias pós-operatórios e aminotransferases >2000UI/l na primeira semana do pós-operatório. É descrita como disfunção precoce do enxerto (DPE) o mau funcionamento inicial, hipofunção do enxerto, função marginal ou retardo na função⁷⁻¹⁰. Sua incidência ocorre em cerca de 8% a 24,7% dos pacientes^{11,12}. A "não função primária" (NFP) consiste em quadro clínico grave com ocorrência de coagulopatia ou fibrinólise, persistência de acidose, hiperpotassemia com oligúria ou anúria, hipoglicemia, ausência de produção de bile e de despertar, instabilidade hemodinâmica, que leva a retransplante ou óbito do paciente. Esse quadro tem sido denominado como disfunção precoce ou perda do enxerto e pode ocorrer em 0,9% a 7,2% dos pacientes^{8,13}.

Nestas situações observa-se que a literatura descreve fatores de risco relacionados ao doador, receptor, enxerto e à logística do transplante que interferem na função do enxerto hepático. Entretanto, a prática clínica tem mostrado a existência de fatores de risco que necessitam ser melhor investigados. Neste sentido, o presente estudo foi conduzido para identificar na literatura a nomenclatura empregada para DPE e NFP do enxerto hepático, suas incidências e fatores de risco.

MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) realizada em seis etapas: formulação do problema, estabelecimento de critérios para amostragem, categorização dos estudos, análise, interpretação dos dados e síntese dos resultados¹⁴. A questão norteadora estabelecida foi: Qual a nomenclatura utilizada, as incidências e os fatores de risco evidentes na literatura relativos à DPE e NFP do enxerto hepático? A busca na literatura utilizou os seguintes descritores controlados disponíveis no MeSH e DeCS em inglês, português e espanhol: "Transplante de Fígado", "Função Retardada do Enxerto", "Fatores de Risco", "Disfunção Primária do Enxerto" e "Transplante Hepático". Foi realizada nas bases de dados do *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Medical Literature Analysis and Retrieval System online* (MEDLINE), Biblioteca Cochrane, Literatura Latino-americana em Ciências da Saúde (LILACS), Base de dados em enfermagem (BDENF), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), *Excepta Medica Database* (EMBASE) e *Web of Science*, além da realização de busca reversa.

A busca no MEDLINE usou a estratégia ("Transplante de Fígado" OR "Liver Transplantation" OR "Trasplante de Hígado" OR "Enxerto de Fígado" OR "enxerto hepático" OR "Liver Grafting" OR "Liver Graftings" OR "Transplantação de Fígado" OR "Transplantação hepática" OR "Hepatic Transplantation" OR "Transplante Hepático" OR "trasplante hepático") AND ("Disfunção Primária do Enxerto" OR "Primary Graft Dysfunction" OR "Disfunción Primaria ri Injerto" OR "Não função primária" OR "primary non function" OR "primary non-function"). Para as bases EMBASE, CINAHL, *Web of Science* e Cochrane empregaram-se as seguintes estratégias: ("Liver Transplantation" OR "Liver Grafting" OR "Hepatic Transplantation") AND ("Primary Graft Dysfunction" OR "primary non function" OR "primary non-function") AND ("Risk Factors" OR "Risk Factor" OR Risk).

Foram incluídos na seleção os estudos publicados na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol, com o limite temporal entre 2012 e 2016, justificado pelo

volume expressivo de publicações nos últimos dez anos. Considerou-se para a seleção artigos com nível I de evidência (revisões sistemáticas), nível II (experimentais) e nível III (quase experimentais, caso controle ou coorte histórica)¹⁵. Foram excluídos da amostra as teses, dissertações e artigos repetidos nas bases. Para a coleta de informações foi aplicado um instrumento adaptado para a pesquisa¹⁶.

Foram identificados 727 estudos, sendo 38 na PUBMED, cinco na Cochrane, dois na CINAHL, 575 na EMBASE, dez na LILACS, seis na IBECs, 23 na BDNF e 44 na *Web of Science* e na busca reversa, 24. Desses, 680 foram excluídos após leitura do título. Foram elegíveis 47 artigos após leitura dos resumos. Foram excluídos 33 artigos: 27 por não tratar do tema e seis sem qualidade nas evidências. Foram selecionados, ao final, 14 estudos que tratavam da nomenclatura, incidência e ou fatores de risco da DPE e NFP do enxerto hepático (Figura 1).

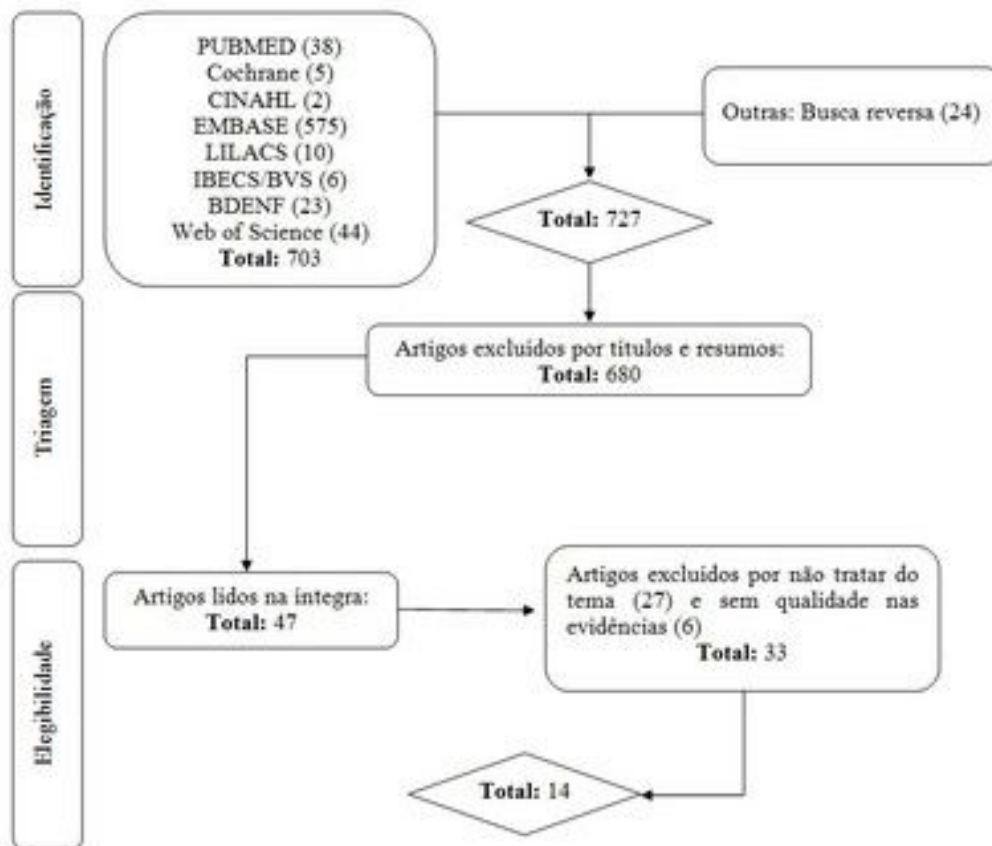


Figura 1. Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos.

RESULTADOS

Entre os 14 artigos selecionados (Tabela 1) observa-se a existência de fragilidade do ponto de vista metodológico, uma vez que o nível de evidência predominante foi o III em 12 estudos (85,7%).

Tabela 1. Demonstrativo dos artigos selecionados contemplando objetivos, fatores de risco e nível de evidência.

	Autor, ano e título	Tipo de estudo	Objetivos	Fatores de risco	Nível de Evidência
1	Chu, 2015. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review.	Revisão sistemática	Avaliar o impacto da esteatose do fígado nos resultados do transplante.	Enxerto: esteatose macrovesicular >30%.	I
2	Ghabril, 2016. Portal Vein Thrombosis Is a Risk Factor for Poor Early Outcomes After Liver Transplantation: Analysis of Risk Factors and Outcomes for Portal Vein Thrombosis in Waitlisted Patients.	Coorte histórica	Determinar o impacto da trombose de veia porta (TVP) sobre o paciente pós transplante hepático e sobrevida do enxerto, resultados na lista de espera e os fatores associados a TVP.	Receptor: trombose de veia porta no pré transplante.	III
3	Beck-Schimmer, 2015. Conditioning With Sevoflurane in Liver Transplantation: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial.	Ensaio clínico randomizado	Examinar se anestésicos voláteis tem efeito sobre a injúria aguda do enxerto e resultados clínicos após o transplante hepático.	Receptor: anestésico propofol.	II
4	Maggi, 2014. Ischemia Time and Liver Transplantation, Today.	Coorte histórica	Avaliar o impacto do tempo de isquemia e outros fatores clínicos no desenvolvimento da NFP.	Doador: idade: >60 anos e sexo feminino. Enxerto: tempo de isquemia >10h. Receptor: consumo de plasma >30UI. Logística: tempo cirúrgico.	III
5	Lee, 2016. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements.	Coorte histórica	Usar a DPE como medida de resultado intermediário e identificar fatores de risco do doador, receptor e peri operatórios.	Doador: coração parado.	III
6	Fukazawa, 2013. Crystalloid flush with backward unclamping may decrease post-reperfusion cardiac arrest and improve short-term graft function when compared to portal blood flush with forward unclamping during liver transplantation.	Coorte histórica	Comparar dois métodos de reperfusão: infusão de cristalóide com desclampagem retrógrada e com a infusão de sangue portal com desclampagem pós anastomose.	Enxerto: técnica de lavagem e reperfusão retrógrada.	III
7	Angelico, 2014. A Bayesian methodology to improve prediction of early graft loss after liver transplantation derived from the Liver Match study.	Coorte histórica	Gerar um modelo preditivo robusto da perda precoce do enxerto após transplante hepático.	Doador: idade >60 anos, IMC e altura. Enxerto: tempo de isquemia fria (TIF). Receptor: creatinina, bilirrubina, etiologia da doença, cirurgia prévia do abdômen superior e trombose portal.	III
8	Cortes, 2014. Metabolomics discloses donor liver biomarkers associated with early allograft dysfunction.	Coorte histórica	Investigar se existe um biomarcador metabólico pré-operatório do doador associado à DPE.	Enxerto: perfil metabólico.	III
9	Silberhumer, 2013. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience.	Coorte histórica	Analisar o impacto de fatores risco doador-específico, independente das características do receptor.	Doador: sódio >160mmol/l, gama glutamil transferase (GGT), coração parado e o sexo (feminino). Enxerto: TIF>12h.	III
10	Hoyer, 2015. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation.	Coorte histórica	Avaliar informações preditivas do doador para o desenvolvimento de DPE.	Doador: IMC, GGT, macroesteatose. Enxerto: TIF.	III
11	Dutkowski, 2012. The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems Risk Assessment by the Balance of Risk (BAR) Score.	Coorte histórica	Integrar a quantidade de esteatose hepática no moderno sistema de alocação do fígado.	Enxerto: macroesteatose hepática >30%.	III
12	Lee, 2014. Early Allograft Dysfunction in Liver Transplantation With Donation After Cardiac Death Donors Results in Inferior Survival.	Coorte histórica	Investigar a incidência e as razões da DPE e o seu papel na predição da morbidade e mortalidade em receptores de enxertos hepáticos de doadores em morte encefálica.	Doador: coração parado.	III
13	Taner, 2012. Events in Procurement as Risk Factors for Ischemic Cholangiopathy in Liver Transplantation Using Donation After Cardiac Death Donors.	Coorte histórica	Determinar os fatores que causam a perda do enxerto e o desenvolvimento de colangite isquêmica e comparar a sobrevida dos pacientes com enxertos de doadores em PCR e doadores em ME.	Doador: coração parado. Logística: tempo decorrido entre a assistolia e a clampagem da aorta. Receptor: raça: afro-americanos.	III
14	Blok, 2012. Validation of the Donor Risk Index in Orthotopic Liver Transplantation Within the Eurotransplant Region.	Coorte	Validar o Índice de Risco do Doador (DRI) no Eurotransplante.	Doador: DRI. Receptor: idade, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) e doença de base (Cirrose Viral C).	III

Encontrou-se na literatura as seguintes nomenclaturas empregadas para a DPE^{7,17,18}: má função inicial do enxerto^{19,20}; disfunção precoce do aloenxerto, falha precoce do enxerto^{2,5,7,12,13}; não função retardada e função primária prejudicada⁷. Para a NFP do enxerto hepático foram encontradas as seguintes nomenclaturas: perda precoce do enxerto^{3,4,12} e perda do enxerto^{3,13,21,22}. Verificou-se consenso quanto aos conceitos/definições para a DPE e NFP entre os autores.

Foi identificada grande variação nas incidências da DPE. Estudo com população americana e italiana encontrou incidências de 7,2% e 11,7%, respectivamente³. Incidências de 14%²; 14% a 27%⁵; 21,7%¹³ e 24,1%⁹ também foram descritas. Entretanto, quando se avaliou estudos de DPE envolvendo doadores em morte encefálica (ME) foram identificadas incidências entre 21% e 26,5% e com o coração parado de 39,5%^{4,12}. Por sua vez, as incidências da NFP com doadores em ME encontradas foram de 1,4% a 8,4%⁵; 2,3%⁴; 3,6%¹⁹; 8,4%¹³. Com doadores em parada cardiorrespiratória (PCR) encontrou-se incidência de 2,5%²² e 1,4%³.

Identificou-se fatores de risco para DPE e NFP relativos ao doador. A utilização de enxertos hepáticos pós-parada cardíaca como sendo risco aumentado ficou evidenciada em quatro artigos^{4,9,2,22}. Verifica-se que o Brasil e Itália são exemplos de países em que esses tipos de enxertos não são utilizados. A idade do doador acima de 60 anos foi descrita como risco em dois artigos^{3,9}, bem como, o sexo feminino^{4,19}, o índice de massa corporal (IMC) >30Kg/m²^{3,13} e o valor médio de gama glutamil transferase (GGT) entre 23 e 50 U/l^{19,22}. Outros fatores de risco isolados para a disfunção do enxerto foram identificados em apenas um artigo, sendo eles: altura³ e o nível de sódio sérico do doador acima de 160mmol/l¹⁹. O Índice de Risco do Doador (Donor Risk Index-DRI) também é um fator de risco importante e tem sido considerado que um DRI >1,45 constitui risco aumentado de perda do enxerto tanto por DPE como por NFP^(13,20,23).

Os fatores de risco relativos ao receptor identificados na literatura foram: trombose de veia porta (TVP) pré-transplante citado por dois trabalhos^{2,21}. Estudo de coorte histórica mostrou que pacientes com TVP tiveram sobrevida de 89,6% em três meses pós-transplante e sem a comorbidade uma sobrevida de 91,5% em um mesmo período de tempo²¹. A doença de base (cirrose viral C) foi encontrada como causa de falha do enxerto em dois artigos^{3,23}. Foram identificados, em apenas um artigo, os seguintes fatores de risco: uso do anestésico propofol aparece como maior risco de DPE²; consumo de plasma fresco congelado >30UI⁹, níveis séricos de creatinina e de bilirrubina e cirurgia abdominal prévia³; idade do receptor >60 anos ainda é um fator de risco controverso²³ e ser de raça afro-americana²².

Verifica-se que o índice MELD que, embora ainda utilizado na prática clínica como aquele que estabelece a prioridade na fila para transplante, não deve ser indicação isolada para o transplante. Deve-se considerar tanto os dados do doador como do receptor diante a decisão de um transplante para melhor sobrevida do paciente^{8,23}.

Quanto aos riscos relativos ao enxerto encontrou-se: tempo de isquemia fria (TIF) >10 horas em quatro artigos^{3,9,13,19}, uma vez que tempo inferior a esse parâmetro é considerado seguro para a qualidade do enxerto. Um estudo prospectivo de grande relevância mostrou que esse fator associado ao sexo feminino, idade do doador >60 anos, uso e PFC>30UI foi estatisticamente significativos para a NFP do enxerto⁹. A macroesteatose >30% foi identificada como risco em três trabalhos^{7,13,20}. Considera-se que um fígado com esteatose leve (<30%) é totalmente seguro de ser usado para transplante; um fígado com esteatose grave (>60%) deve ser descartado e, nos casos de esteatose moderada (entre 30 e 60%), é recomendada cautela e utilização nos casos específicos em que os receptores possuam um MELD baixo e menor TIF⁷.

Observou-se também que o perfil metabólico do enxerto pode estar associado ao seu funcionamento pós-implante, uma vez que a concentração de metabólitos reflete o fenótipo funcional de um organismo. O perfil de expressão genética foi cotejado à isquemia e identificaram-se mudanças na biossíntese de lipídios. Observou-se uma forte associação de alguns genes com o estresse oxidativo e a apoptose em enxertos hepáticos, mediante o favorecimento da proliferação de metabólitos tóxicos. Concluiu-se que esses genes reforçam o potencial de marcador da injúria relacionada a lipídios e que esse fato é importante na avaliação da qualidade do enxerto antes do transplante⁵.

Quanto aos riscos relacionados à logística do transplante, identificou-se o tempo cirúrgico e o tempo entre a assistolia e clampagem da aorta do doador descritos em dois artigos^{9,22}. Um estudo feito por Taner *et al.* comparando enxertos de doadores em ME e em PCR mostrou que o tempo entre a assistolia e a duração da clampagem da aorta teve

relação com maior incidência de colangiopatia isquêmica responsável pela DPE e NFP²². O tempo cirúrgico compreende a retirada do enxerto do doador, o preparo do enxerto "ex-situ" (cirurgia do *back table*), a hepatectomia do fígado nativo do receptor, o implante ortotópico do enxerto, com confecção das anastomoses venosas. Após a reperusão do enxerto com o sangue portal são realizadas as anastomoses da artéria hepática e vias biliares. Pacientes com cirurgia prévia nos quadrantes superiores do abdome e com alto grau de hipertensão portal estão mais sujeitos a complicações intraoperatórias face ao maior risco de sangramento. Assim, um maior tempo cirúrgico implica em maior TIF. E, ainda, o tempo das anastomoses venosas é considerado como tempo de isquemia quente (TIQ). Desse modo, a fase cirúrgica do transplante, com maior TIF e TIQ é considerada fator de risco para a função do enxerto^{9,22}.

A técnica de lavagem e reperusão do enxerto hepático foi identificada como de risco para a função do enxerto em um artigo¹⁷. Dois métodos foram comparados: infusão de cristalóide com lavagem retrógrada através veia porta do doador e infusão de 250-500ml de sangue do receptor, com a desclampagem pós anastomose das veias hepática e porta. Nessa técnica a veia porta é desclampada enquanto a supra-hepática do doador permanece ocluída. A primeira técnica foi considerada superior em relação à segunda, uma vez que a mesma permite reaquecimento gradual do órgão submetido à isquemia fria, sem perda sanguínea do receptor. A lesão biliar isquêmica no grupo que usou a técnica com cristalóide foi de 1,8%, enquanto a do grupo que usou o sangue do receptor foi de 8,6%¹⁷.

O conhecimento desses fatores de risco para a injúria do enxerto e, conseqüentemente, a DPE e NFP possibilitou a elaboração de um mapa conceitual para favorecer a compreensão desses eventos (Figura 2).

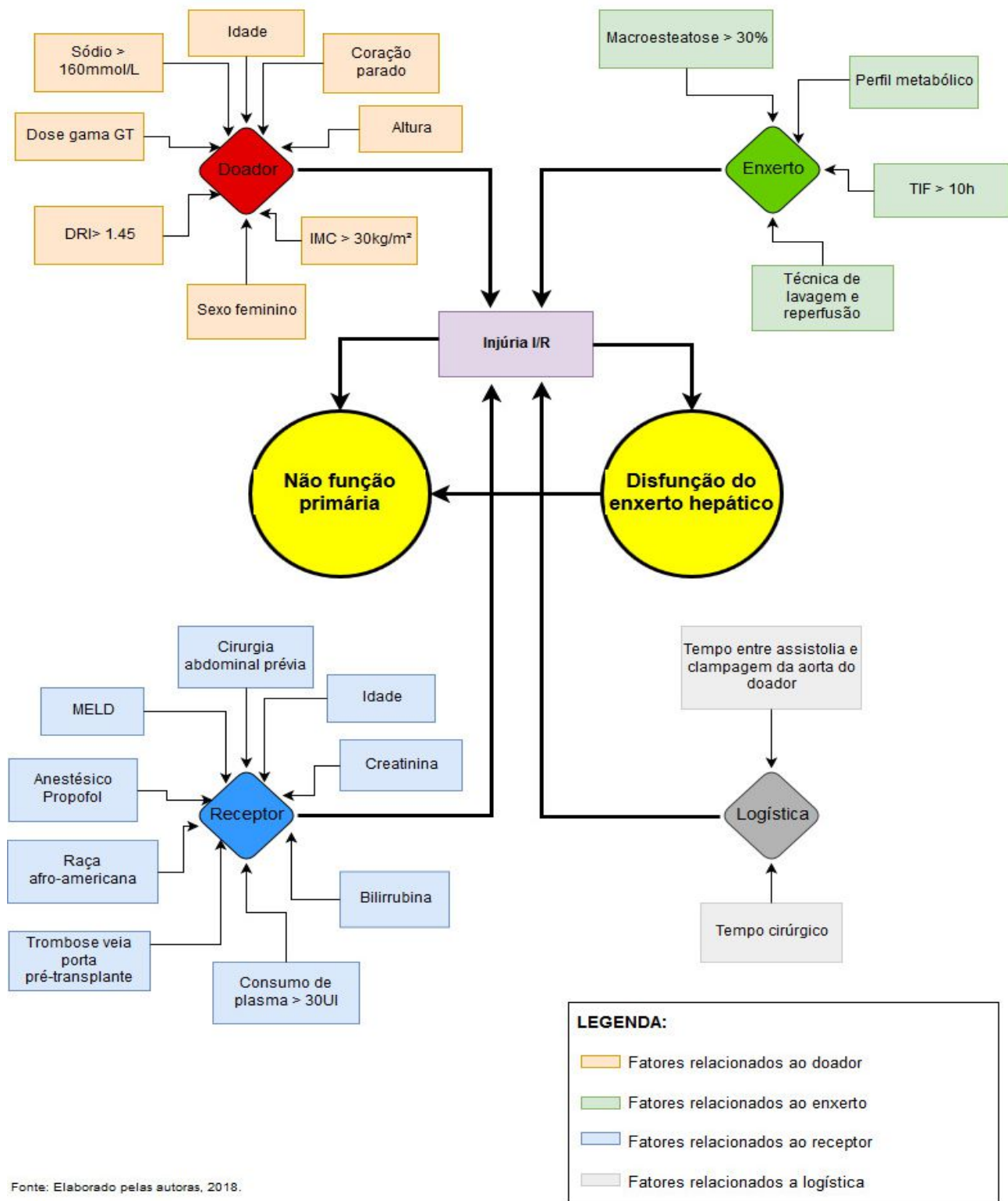


Figura 2. Mapa conceitual de disfunção e não função primária do enxerto hepático.

DISCUSSÃO

Nesse estudo, identificaram-se as nomenclaturas empregadas na literatura, as incidências e fatores de risco associados à DPE e à NFP. Interessante notar que, embora as nomenclaturas usadas para descrever DPE sejam diversas, existe consenso na sua

definição como a presença de ao menos uma das variáveis: bilirrubina =10mg/ml, Razão Normalizada Internacional (RNI) =1,6 durante os primeiros sete dias pós-operatórios e aminotransferases >2000UI/l na primeira semana do pós-operatório^{11,12}. A perda do enxerto, ou seja, a NFP deve ser considerada como uma falha completa de função do enxerto, com agravamento clínico rápido do paciente e que exige retransplante imediato.

Os fatores de risco para DPE e NFP relacionados ao doador encontrados foram: coração parado, idade, sexo feminino, IMC>30Kg/m², GGT>55U/l, altura, sódio >160mmol/l, DRI>1,45^{3,4,9,12,13,19,23}. Com relação ao uso do doador de coração parado, a justificativa é aumentar o número de doadores, o acesso ao transplante, redução da lista de espera e a mortalidade pré-transplante. No Brasil, na Itália e em outros países não são usados esse tipo de doador de fígado^{4,19,24}. Entretanto, essa é prática comum em países da Europa e nos Estados Unidos. Nessa modalidade de doação, o dano aos órgãos pode ocorrer durante a progressão rápida do doador para a morte em um contexto de baixa perfusão. Ressalta-se que o tempo de hipóxia do doador impacta na função do enxerto. Assim, a sobrevida dos enxertos e dos receptores de doador de coração parado é menor comparado aos resultados do doador em morte encefálica. Por isso, a escolha do receptor ideal para o enxerto originário desse doador é importante, pois os riscos de DPE e NFP são muito elevados^{4,19,22}.

A idade do doador também é considerada como fator de risco para a função do enxerto^(3,9,25). Porém, há divergência entre os autores quanto à faixa etária aceitável para a doação ou o corte para o descarte. Um dos estudos mostrou piores resultados com receptores cuja idade dos doadores é maior do que 49¹⁰ e outro que esse limite seria acima de 60 anos⁹. Entretanto, diretrizes brasileiras para avaliação e validação do potencial doador para transplante recomendam o descarte de fígados de doadores acima de 90 anos de idade²⁵. Por sua vez, o doador feminino foi identificado como fator de risco relacionado à NFP^{9,19}.

A esteatose hepática é classificada na literatura como macro e microesteatose^{7,13,20}. Doadores com IMC=35kgm/m² ³ podem apresentar grave esteatose e, portanto, não deveriam ser aceitos para doação do fígado⁷. No entanto, a macroesteatose até 30% é segura para uso em transplante^{7,20}. A estimativa do grau de esteatose, no entanto, é observador-dependente e, na maioria das vezes, o exame histológico para determinação da porcentagem de esteatose não está disponível para avaliação em tempo hábil antes do transplante¹³. Além disso, outros autores não encontraram significância estatística na associação da esteatose com a disfunção do

enxerto^{4,12}, evidenciando que o somatório de fatores de risco deve ser mais importante do que um dado isolado.

Os valores médios de GGT de 23 a 50U/l do doador têm sido apontados como fator de risco para a injúria^{13,19}. Embora a avaliação de um órgão baseada em dados laboratoriais isolados seja controverso, estudo mostrou associação desse parâmetro com a falha do enxerto, uma vez que a presença de comorbidades do doador, como diabetes tipo II, doença cardiovascular e renal crônica, alcoolismo ou uso de nutrição parenteral total, alteram o resultado do exame^{13,19}. Encontrou-se ainda como fatores de risco isolados para o NFP do enxerto a altura do doador =150cm³ e o sódio sérico >160mEq/dl¹⁹. Esse fator, embora controverso, foi relacionado a danos irreparáveis nos hepatócitos devido à mudança na osmolaridade intracelular¹⁹.

Com relação ao índice de risco do doador, o mesmo foi desenvolvido por Feng *et al.*²⁶ em contexto americano e validado na comunidade europeia por Blok *et al.*²³. Esse índice provê uma importante avaliação quantitativa do risco relativo para cada potencial enxerto, sendo baseada em características do doador e do enxerto no momento em que o órgão é oferecido. Os parâmetros utilizados no seu cálculo são: idade, raça, altura, causa da morte, doação de fígados bipartidos, origem (local, regional, nacional) e tempo de isquemia fria. Na presente RIL a causa da morte e a doação de fígados bipartidos não foram evidenciados com fatores impactantes na DPE e NFP. Porém, os demais parâmetros para o cálculo do DRI foram confirmados. Considera-se que a origem do doador está diretamente relacionada ao TIF do enxerto, uma vez que no Brasil, por exemplo, dada a extensão territorial o fato da utilização de um doador ser regional ou nacional certamente pode impactar no tempo em que o enxerto estará submetido à baixa perfusão tecidual, com risco de retardo na função ou disfunção pós-implante.

Identificou-se na literatura um DRI>1,45 na população americana²⁶ e na Europa, o valor de corte para o índice é >1,71²³. Desconhecem-se estudos no Brasil que determinem valores de corte desse índice para DPE e NFP. Assim, deve ser considerada, a partir do presente estudo, que um corte do DRI até 1,45 como sendo seguro para utilização de doador hepático. Estudos clínicos devem ser desenvolvidos para testar fatores de risco do doador identificados como a dose de GGT e o IMC. O exame laboratorial é simples, de baixo custo e disponível no momento da avaliação do potencial doador, assim como os dados da altura e peso para o cálculo do IMC. Esses estudos podem ampliar o poder de predição do DRI e auxiliar enormemente os cirurgiões do transplante na escolha do doador ideal.

Em relação aos fatores de risco do receptor, a idade ainda é controversa. Alguns autores consideram que receptores mais jovens têm maior risco de morte pelo fato dessa população ser selecionada para receber fígados bipartidos¹⁰. Além disso, receptores com o índice de massa corporal $>25\text{Kg/m}^2$ são propensos à maior incidência de NFP e DPE^{3,13}. A raça tem se apresentado com diferenças significativas na sobrevida em algumas populações. Pesquisadores americanos realizaram estudo para determinar os fatores que causam a perda do enxerto e o desenvolvimento de colangiopatia isquêmica (CI) e comparar a sobrevida dos pacientes com enxertos de doadores em PCR e doadores em ME. Na análise multivariada, a raça afro-americana foi fator preditor significativo de CI ou necrose hepática 5,37 vezes mais do que a caucasiana²².

A hipertensão portal faz parte da evolução natural da doença hepática crônica. A incidência de trombose da veia porta entre pacientes candidatos ao transplante de fígado varia entre 4,5% e 9,7%^{3,12,21}. A sobrevida em lista de espera é levemente mais baixa entre os pacientes com trombose venosa porta (89,6%), quando comparados aos pacientes sem trombose (91,5%), no intervalo de 90 dias. Um estudo mostrou que a presença de esteatose, doença hepática criptogênica como etiologia da hepatopatia, a obesidade, o diabetes *mellitus* e a presença da ascite são fatores de risco para o desenvolvimento da trombose portal em pacientes em lista de espera²¹.

A trombose de veia porta pode ser determinante para a evolução pós-transplante devido tanto à sua associação com as trombofilias como com a formação de *shunts* hepatofugais. Verifica-se que apenas uma parte das trombooses de veia porta em pacientes cirróticos é devida a alteração da coagulação, uma vez que a trombofilia implica em maior incidência de nova trombose com a baixa perfusão do enxerto e disfunção do mesmo. Por outro lado, a formação de desvios hepatofugais da circulação portal é extremamente frequente na hipertensão porta e, principalmente, na trombose da veia porta. Sua relação com a disfunção do enxerto está ligada ao roubo de fluxo sanguíneo para as colaterais, diminuindo a perfusão portal do enxerto, mesmo quando o tronco portal encontra-se com fluxo livre^{3,21}.

A padronização do agente anestésico para o receptor de fígado tem sido objeto de investigação^{2,18}. Tanto o propofol quanto o sevoflurano são seguros para uso em cirurgias de transplante hepático¹⁸. No entanto, o propofol oferece maior risco para disfunção do enxerto, em comparação com o sevoflurano².

O MELD tem sido útil por predizer a chance do indivíduo morrer, se não for transplantado^{8,10,23}. Avalia a gravidade do receptor por meio de exames laboratoriais, como a creatinina, RNI e bilirrubina. Periodicamente os resultados desses exames são

atualizados e o paciente é reposicionado na lista, de modo que os mais graves têm prioridade no transplante. A melhor sobrevida dos pacientes foi comprovada com um MELD<18. Valores acima desse corte constituem fator estatisticamente significativo associado a óbito pós-transplante^{22,23}. Ao ser validado, o DRI foi sugerido que diante da decisão de uma doação sejam considerados também a idade, o MELD e a doença de base do receptor²³. Muito se discute sobre a alocação de enxertos com elevado índice de risco. Os receptores de baixo risco (MELD baixo) são os que têm melhor reserva para tolerar uma eventual disfunção inicial do enxerto. Entretanto, são também esses receptores que podem aguardar mais tempo por um enxerto de melhor qualidade. Assim, transplantar receptores de baixo risco com enxertos de doadores com elevado DRI pode causar-lhes prejuízo. Os receptores de médio ou alto risco (MELD mais elevado) podem sucumbir ao cursarem com funcionamento retardado do enxerto, mas, para esses receptores, o pior risco pode ser o de não alcançar o transplante, já que a gravidade da doença impõe risco de morte²³.

Verifica-se que portadores de hipertensão portal grave e trombose pré-transplante têm maior demanda por transfusões perioperatórias e, conseqüentemente, maior risco de sangramento e choque, com injúria do enxerto. Nestes, o consumo de plasma maior que 30UI é risco para DPE e NFP^{3,9}.

Exames laboratoriais também são usados na avaliação da função de órgãos. Os níveis elevados de creatinina e bilirrubina do receptor são preditores de NFP do enxerto hepático³.

Foram identificados os seguintes fatores de risco do enxerto para a injúria e sua disfunção: TIF>10 horas, macroesteatose >30%, perfil metabólico e a técnica de lavagem e reperfusão^{5,7,9,13,17,19,20}. O TIF é contado a partir do momento em que acontece a clampagem da aorta do doador, seguida pela perfusão do enxerto com a solução de preservação preconizada pelo serviço. A contagem desse tempo se encerra no momento da desclampagem da veia porta, no receptor, quando inicia a reperfusão do enxerto. Esse tempo maior do que dez horas está fortemente associado à DPE e a NFP do enxerto hepático^{9,10,13,19}. No Brasil, esse tempo precisa ser considerado especialmente pela extensão territorial do país. O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) prevê em sua legislação a alocação segundo os estados em uma rede organizada em subseções regionais buscando a otimização do processo doação-transplante e do tempo. No entanto, pode ocorrer a alocação de uma região para outra, impactando no TIF, que deve ser levado em conta, pois está diretamente ligado à qualidade do enxerto²⁴.

A esteatose hepática já está estabelecida como fator de risco da DPE e NFP do enxerto hepático^{7,13,20}. É classificada em macro e microesteatose e graduada em leve, moderada e grave. Diante da escassez de órgãos para transplante, cada vez mais tem se expandido os critérios para a utilização dos mesmos. Há uma tendência mundial de usar fígados de doadores mais velhos, que, associado ao aumento de peso da população em geral, aumentou o achado de esteatose. Estudos mostram que enxertos com macroesteatose maior do que 30% constituem risco para o transplante com recomendação de descarte de órgãos com esteatose acima de 60%^{7,13,20,25}.

Os achados sobre avaliação do perfil metabólico do enxerto são motivadores, uma vez que a possibilidade de avaliar o potencial de desenvolvimento da injúria de perfusão é fundamental diante da decisão de usar ou descartar um enxerto para transplante. Entretanto, na realidade brasileira, desconhece-se estudo sobre a avaliação do fenótipo funcional de um órgão com a rapidez que se precisa, no momento crítico de decisão. Além dessa lacuna de evidência científica, a limitação estrutural e logística disponibilizado no contexto brasileiro dificulta o uso desse dado na decisão sobre o descarte ou aceite de um enxerto para transplante.

Do ponto de vista da técnica cirúrgica, a realização de lavagem portal do enxerto, antes da reperusão tem sido considerada como fator protetor contra a disfunção do fígado. O objetivo da "lavagem" do enxerto seria remover o potássio, leucócitos e trombos, com melhora da microcirculação sinusoidal. Classicamente, são empregadas soluções geladas de albumina a 4%, diluída em solução salina. Outros consideram a solução gelada de Ringer ou mesmo soluções aquecidas²⁷. Também foram descritas técnicas de reperusão com lavagem retrógrada do enxerto, com melhores resultados, comparada à lavagem portal clássica¹⁷.

Com relação ao doador de coração parado, o tempo entre a assistolia e a perfusão da aorta também parece ter associação com a disfunção do enxerto^{4,22}. O Instituto de Medicina dos EUA preconiza a espera de dois a cinco minutos após a suspensão do suporte artificial e declaração de morte pelo médico responsável pelo doador para que a equipe de transplantes tenha acesso ao mesmo²². Esse tipo de doação expõe o órgão a aumento do TIQ e pode resultar em maior incidência de NFP do enxerto, trombose da artéria hepática e CI. Essa, por sua vez, pode causar abscesso e necrose hepática que levam à perda do enxerto²². Pacientes que receberam enxerto com tempo médio de isquemia quente de 24 minutos obtiveram 2,5% de casos de NFP, 3,5% de trombose da artéria hepática, 1,5% de necrose hepática e, 12% de CI²².

Em relação aos riscos relativos à logística do transplante, os achados da literatura apontam sobre o tempo cirúrgico, particularmente ao intervalo entre a assistolia e a clampagem da aorta do doador. Na realidade brasileira, vários fatores são limitantes para uso desse doador. Dentre as dificuldades, o cuidado do potencial doador é limitado por problemas como o baixo número de leitos de terapia intensiva, acesso restrito à tecnologia diagnóstica em vários hospitais periféricos e a falta de prioridade e engajamento dos intensivistas com o mesmo^{24,25}. A escassez de infraestrutura também impossibilita o uso dos critérios de avaliação dos riscos para uma DPE e NFP e conduzem a escolha de enxertos e doadores de baixa qualidade. Assim, alguns escores de avaliação da qualidade do enxerto evidenciados no presente estudo não podem ser aplicados no momento da decisão do transplante na maior parte dos cenários brasileiros.

Em relação à questão do uso de doadores com coração parado, está claro na literatura que o dano hepático possa ser reduzido num progresso rápido de um doador para uma parada cardíaca, comparado a exposição do enxerto a uma prolongada baixa perfusão, enquanto aguarda todo processo de diagnóstico da ME²². Considerando o potencial do Brasil para utilização desse tipo de doador, faz-se necessário desenvolver protocolos bem estabelecidos de retirada dos órgãos desse tipo de doador, de forma contextualizada de maneira a garantir segurança na utilização dos mesmos. Para tanto, urge que investimentos em políticas públicas e recursos exclusivos para pesquisas sejam disponibilizados, para além de melhorar a infraestrutura na área dos transplantes, favoreça a obtenção de resultados semelhantes àqueles relatados em países desenvolvidos.

A partir do conhecimento dos fatores de risco do doador, enxerto, receptor e logística do transplante foram desenvolvidos escores de avaliação na perspectiva de auxiliar a equipe de saúde diante da oferta de um fígado para transplante. Alguns modelos associam dados do doador-receptor (Balance of Risk: BAR e o Donor Model for End-Stage Liver Disease: D-MELD), do receptor (Early Allograft Function: MEAF, o Survival Outcome Following Transplant: SOFT e o Charlson Comorbidity Index: CCI-LT) e do doador-enxerto (Donor-Recipient Allocation Model: DReAM)^{3,4,8,13,14,20,28}.

Entre os modelos de avaliação pré-transplante, além do MELD e do DRI, já descritos^{23,26}, o BAR destaca-se pela possibilidade de associar os dados do doador e do receptor na busca por um enxerto ideal para cada receptor. O mesmo utiliza os seguintes dados: MELD do receptor, TIF, idade do receptor e do doador, transplante prévio e dependência de terapia intensiva pré-transplante. Esse escore varia de 0 a 27 pontos, sendo que um BAR>18 é avaliado com 98% de especificidade para identificar pacientes

com alto risco de mortalidade pós-transplante^{8,20}. O escore se configura como uma ferramenta que resgata princípios éticos relacionados ao transplante, como utilidade e justiça na alocação de enxertos para o transplante, ou seja, o enxerto ideal para cada paciente.

No que concerne aos modelos de avaliação pós-transplante, o de função precoce do enxerto (MEAF) utiliza os dados do RNI, bilirrubina e da alanina *aminotransferase* no terceiro dia de pós-operatório. O MEAF destaca-se por auxiliar na padronização do conceito de disfunção precoce do enxerto e comparar os resultados clínicos dos receptores, as intervenções e os resultados clínicos dentro e entre os diferentes centros de transplante. O modelo, segundo seus autores, permite avaliar os resultados da sobrevida do enxerto e do paciente, de acordo com o escore de cada receptor. Um MEAF>7 aponta para o risco aumentado de NFP e a necessidade de um retransplante precoce²⁸.

O cuidado da equipe de transplantes no processo doação-transplante envolve avaliações sistematizadas e criteriosas voltadas para os candidatos ao transplante e os potenciais doadores de órgãos. É de suma importância, o acompanhamento e identificação de fatores de risco do doador, do receptor, do enxerto e a da logística do transplante para que sejam controlados. Os dados desse monitoramento devem ser compartilhados com todos os membros da equipe. Neste contexto, é importante que os cirurgiões transplantadores e toda equipe conheçam os fatores de risco da DPE e NFP do enxerto hepático, para identificar e intervir precocemente diante desses agravos, na perspectiva de melhor sobrevida dos enxertos e conseqüentemente, dos pacientes.

CONCLUSÃO

A presente RIL teve algumas limitações como a fragilidade nas evidências dos artigos identificados e a falta de uma linguagem padronizada referente à temática, com grande variação de descritores, que dificultou a seleção dos estudos. Entretanto, os objetivos propostos foram atingidos, com a identificação de variada nomenclatura relativa à DPE e à NFP incluindo suas incidências. Os fatores de risco relacionados ao doador, ao receptor, ao enxerto e à logística do transplante também foram identificados.

Esse estudo pode contribuir para o cuidado da equipe de transplantação, em especial dos cirurgiões de transplante hepático, na implementação de ações para o controle dos riscos da DPE e NFP. As evidências produzidas poderão corroborar ainda com o ensino da assistência em transplantes e apontam para a necessidade de estudos

clínicos bem delineados que objetivem explorar a fisiopatologia da injúria de isquemia-reperusão responsáveis pela disfunção de um enxerto hepático.

Um aspecto importante quanto ao aumento do conhecimento desses riscos e escores de avaliação é a exigência legal de disponibilizar informação para o receptor sobre os resultados esperados com um possível transplante. A lei que regulamenta os transplantes já estabelece que os riscos do transplante ou enxerto identificados nos testes realizados no doador devem ser esclarecidos para o receptor de forma clara, certificando-se de que o paciente compreendeu a informação e favorecendo sua participação com maior autonomia na decisão acerca da efetivação do seu próprio transplante.

ABSTRACT

Avoiding deaths in the waiting list for an organ is no longer the only focus of the transplant teams attention. Research and care in clinical practice has been increasingly focused on post transplant graft survival and functioning. In the present work, we performed an integrative literature review to identify the terminology used about liver graft dysfunction and non-function, as well as to investigate the incidence and risk factors of these clinical events. We chosen articles written in Portuguese, English and Spanish between 2012 and 2016, based on CINAHL, MEDLINE, Cochrane, LILACS, BDNF, IBECs, EMBASE and Web of Science. We selected 14 studies, in which we identified the incidence of hepatic graft dysfunction ranging from 7% to 27%. The terminology used to describe this clinical event was initial malfunction, graft hypofunction, marginal function or delay in function. The primary non-function of the liver graft was found in 1.4% to 8.4% of the patients, and the terminology used to describe the event was early dysfunction or graft loss. The risk factors found are related to donor, recipient, graft and transplant logistics variables. We conclude that knowledge of the different terminologies employed in the literature, of the incidence of dysfunction and primary non-function, and of their risk factors are fundamental to qualify the control of the events, aiming to improve patients' survival after liver transplantation.

Keywords: Primary Graft Dysfunction. Liver transplantation. Risk Factors.

REFERÊNCIAS

1. Andert A, Becker N, Ulmer F, Schöning W, Hein M, Rimek A, et al. Liver transplantation and donor Body Mass Index >30: use or refuse? *Ann Transplant.* 2016;21:185-93.
2. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Schadde E, Dutkowski P, Oberkofler CE, Lesurtel M, et al. Conditioning with sevoflurane in liver transplantation: results of a multicenter randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015;99(8):1606-12.

3. Angelico M, Nardi A, Romagnoli R, Marianelli T, Corradini SG, Tandoi F, Gavrila C, Salizzoni M, Pinna AD, Cillo U, Gridelli B, De Carlis LG, Colledan M, Gerunda GE, Costa AN, Strazzabosco M; Liver Match Study Investigators. A Bayesian methodology to improve prediction of early graft loss after liver transplantation derived from the liver match study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(4):340-7.
4. Lee DD, Croome KP, Shalev JA, Musto KR, Sharma M, Keaveny AP, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Ann Hepatol.* 2016;15(1):53-60.
5. Cortes M, Pareja E, García-Cañaveras JC, Donato MT, Montero S, Mir J, et al. Metabolomics discloses donor liver biomarkers associated with early allograft dysfunction. *J Hepatol.* 2014;61(3):564-74.
6. Ricca L, Lemoine A, Cauchy F, Hamelin J, Sebagh M, Esposti DD, et al. Ischemic postconditioning of the liver graft in adult liver transplantation. *Transplantation.* 2015;99(8):1633-43.
7. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR, Bartlett AS. Donor hepatic steatosis and outcome after liver transplantation: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(9):1713-24.
8. Bolondi G, Moccheggiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: a review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5936-49.
9. Maggi U, Fornonia G, Centonze L, Melada E, Conte G, Rossi G. Ischemia time and liver transplantation, today. *Transplant Proc.* 2014;46(7):2295-9.
10. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(2):125-37.
11. Deschenes M. Early allograft dysfunction: causes, recognition, and management. *Liver Transpl.* 2013;19 Suppl 2:S6-8.
12. Lee DD, Singh A, Burns JM, Perry DK, Nguyen JH, Taner CB. Early allograft dysfunction in liver transplantation using donation after cardiac death donors results in inferior survival. *Liver Transpl.* 2014;20(12):1447-53.
13. Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, Molmenti EP, Reinhardt R, Minor T, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. *Liver Int.* 2015;35(1):156-63.
14. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health* 1987;10(1):1-11.
15. Stetler CB, Morsi D, Rucki S, Broughton S, Corrigan B, Fitzgerald J, et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. *Appl Nurs Res.* 1998;11(4):195-206.

16. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. Rev Latino-am Enfermagem [Internet]. 2006 Feb [cited 2018 Set 15]; 14(1):124-31. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v14n1/v14n1a17.pdf>
17. Fukazawa K, Nishida S, Hibi T, Pretto EA Jr. Crystalloid flush with backward unclamping may decrease post-reperfusion cardiac arrest and improve short-term graft function when compared to portal blood flush with forward unclamping during liver transplantation. Clin Transplant. 2013;27(4):492-502.
18. Gajate Martín L, González C, Ruiz Torres I, Fernández Martín C, Martín Grande A, Elías Martín E, et al. Effects of the hypnotic agent on primary graft dysfunction after liver transplantation. Transplant Proc. 2016; 48(10):3307-11.
19. Silberhumer GR, Rahmel A, Karam V, Gonen M, Gyoeri G, Kern B, et al. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience. Transpl Int. 2013;26(10):990-8.
20. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, Oberkofler CE, Adam R, Burroughs AK, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems - risk assessment by the balance of risk (BAR) score. Ann Surg. 2012;256(5):861-8; discussion 868-9.
21. Ghabril M, Agarwal S, Lacerda M, Chalasani N, Kwo P, Tector AJ. Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients. Transplantation. 2016;100(1):126-33.
22. Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, Perry DK, Sibulesky L, Pungpapong S, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. Liver Transpl. 2012;18(1):100-11.
23. Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG, Rahmel AO, Porte RJ, Rogiers X, Ringers J; European Liver Intestine Transplant Association Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee; Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. Liver Transpl. 2012;18(1):112-9.
24. Brasil. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fim de transplante e tratamento, e dá outras providências. Diário Oficial da república Federativa do Brasil, Brasília (DF); 1997 Fev 4 [citado 2017 Out 19]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9434.htm

25. Westphal GA, Garcia VD, Souza RL, Franke CA, Vieira KD, Birckholz VRZ, et al. Diretrizes para avaliação e validação do potencial doador de órgãos em morte encefálica. Rev Bras Ter Intensiva [Internet] Sep [citado 2017 Out 19]; 28(3):220-55. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v28n3/0103-507X-rbti-28-03-0220.pdf>
26. 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(4):783-90. Erratum in: Am J Transplant. 2018;18(12):3085.
27. Gurusamy KS, Naik P, Abu-Amara M, Fuller B, Davidson BR. Techniques of flushing and reperfusion for liver transplantation. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 14(3):CD007512.
28. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. Liver Transpl. 2015;21(1):38-46.

Recebido em: 22/10/2018

Aceito para publicação em: 20/01/2019

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Márcia Eller Miranda Salviano

E-mail: mellersalviano@gmail.com / agnaldo@gold.com.br