

TRANSPLANTE DE FÍGADO COM ÓRGÃOS DE CRITÉRIOS EXPANDIDOS E COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À INTERNAÇÃO

LIVER TRANSPLANTATION WITH EXPANDED CRITERIA ORGANS AND COMPLICATIONS RELATED TO HOSPITALIZATION

Guilherme Ferrarini FURLAN¹, Cristina Terumy OKAMOTO², Eduardo Bolicencha SIMM², Cassio ZINI², Igor Luna PEIXOTO¹

REV. MÉD. PARANÁ/1626

Furlan GF, Okamoto CT, Simm EB, Zini C Peixoto IL. Transplante de fígado com órgãos de critérios expandidos e complicações relacionadas à internação. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):73-75.

RESUMO - Estudos atuais têm demonstrado resultados aceitáveis na utilização dos órgãos de critérios expandidos, no entanto, ainda não foram definidos critérios, parâmetros e pontos de corte. O objetivo desta pesquisa foi avaliar o uso de critérios expandidos na doação de órgãos em transplantes hepáticos e analisar a relação do número desses critérios em um mesmo doador, além dos desfechos no receptor durante a internação hospitalar. Esta é pesquisa com base na análise da ficha de dados dos doadores e dos prontuários médicos dos pacientes transplantados. Foram realizados 37 transplantes hepáticos. Os receptores tinham MELD-Na médio de 21,5. Apenas 1 paciente recebeu enxerto de doador sem nenhum critério expandido. Os demais doadores tinham entre 1 e 5 critérios expandidos para doação de fígado em sua ficha de doação. Em conclusão, não foi encontrada diferença significativa entre as variáveis avaliadas nos pacientes que receberam órgãos com mais critérios. O uso de órgãos de doadores de critérios expandidos não altera. O uso de órgãos de critérios expandidos, assim como a quantidade de critérios em um mesmo órgão, não altera os parâmetros estudados nesta pesquisa.

DESCRITORES - Transplante hepático. Órgãos de critérios expandidos. Enxertos marginais. Complicações pós transplante hepático.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático é o principal tratamento para doenças hepáticas irreversíveis. Neste cenário é importante notar a disparidade entre o número de pacientes na lista de espera e o número de órgãos disponíveis, uma vez que o número de doadores não cresce na mesma proporção^{1,3}.

Estudos atuais têm demonstrado resultados aceitáveis na utilização dos órgãos de critérios expandidos; no entanto, ainda não foram definidos critérios, parâmetros e pontos de corte. Nesse contexto, os fatores mais estudados e relacionados com maior risco são idade avançada do doador, tempo de isquemia fria prolongada, tempo de internação prolongada, hipotensão, instabilidade hemodinâmica do doador, esteatose hepática, elevação de níveis de sódio e outros^{4,5,6,7}.

No estudo analítico de Halazon, K.J. et al 2017¹³ foi definido como critério expandido os enxertos de doadores com idade superior a 70 anos, aqueles oferecidos aos receptores após serem descartados por centros locais/regionais, os que foram recuperados do vírus da hepatite C em doadores positivos, aqueles que foram implantados com mais de 12 h de isquemia fria, enxertos divididos, e os que continham mais de 30% de gordura (macro esteatose). No entanto, ainda não existe consenso quanto à definição de EM e DCE.

Um dos principais exemplos do uso de DCE foram os órgãos de pacientes de idade avançada. Nesses casos, quando os doadores apresentavam comorbidades e idade maior que 60 anos de idade, evidenciou-se maiores índices de complicações biliares e colestase, bem como maior risco de disfunção do enxerto e não funcionamento primário. No entanto, quando usados DCE de pacientes idosos sem fatores de risco os resultados foram semelhantes aos pacientes que receberam órgãos considerados ideais^{6,9,12}.

A doação de órgãos após parada cardíaca e após morte por causas cardiológicas também são considerados DCE, posto que apresentam longo período de baixa perfusão durante a fase de assistolia o que aumenta o risco de lesões biliares por isquemia e não funcionamento do enxerto primário. Nesses

casos é importante reduzir as lesões provocadas pela isquemia quente e fria existindo diversos métodos, tais como procedimentos cirúrgicos rápidos, controle do tempo de isquemia quente, seleção do receptor^{5,11,14,15}.

Este artigo teve por objetivo avaliar o uso de critérios expandidos na doação de órgãos em transplantes hepáticos e analisar a relação do número desses critérios em um mesmo doador, com o tempo de internação hospitalar, tempo de internação na UTI, incidência de sepse pós-transplante, necessidade de terapia substitutiva renal e mortalidade dos pacientes transplantados.

MÉTODOS

Foi realizado estudo com base na análise da ficha de dados dos doadores e dos prontuários médicos dos pacientes transplantados no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil no período entre novembro de 2020 a dezembro de 2021, seguido da análise dos dados.

Foram listados de todos os pacientes transplantados no período, as características do doador, identificando assim, os que receberam órgão de doadores que apresentavam critérios expandidos em sua ficha de dados, caracterizando assim como órgãos não ideais, e quantificando quantos critérios cada órgão apresentava. Quanto aos receptores, foi listado o tempo de UTI, tempo de internação hospitalar, incidência de sepse pós transplante, necessidade de diálise no pós-operatório e mortalidade. Pacientes com complicações decorrentes do COVID-19 foram excluídos do estudo.

Análise estatística

Variáveis qualitativas (necessidade de TRS, sepse e mortalidade) foram descritas pelas frequências absolutas e relativas, e as quantitativas (tempo de internação hospitalar e tempo de unidade de terapia intensiva) pela mediana e intervalo interquartil (primeiro quartil; terceiro quartil). Comparações de variáveis quantitativas entre grupos foram realizadas utilizando o teste U de Mann-Whitney, e correlações

entre pares de variáveis quantitativas foram realizadas através do coeficiente de correlação de Spearman. As análises foram realizadas utilizando o software R de computação estatística, considerando sempre o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos órgãos utilizados, 1 paciente recebeu fígado de doador sem nenhum critério expandido, 5 com 1 critério, 14 com dois critérios, 12 com 3 critérios, 4 com 4 critérios, e 1 com 5 critérios (Figura 1).

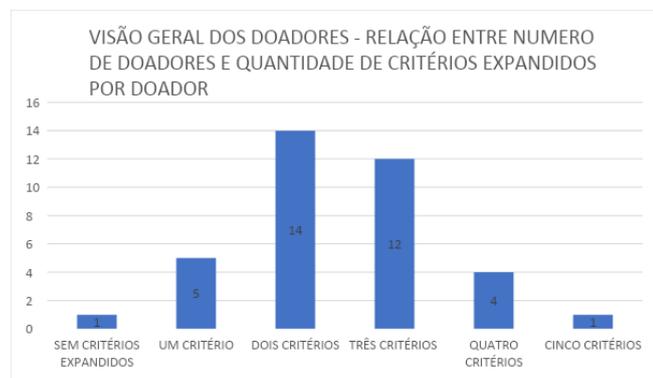


FIGURA 1 – VISÃO GERAL DOS DOADORES: RELAÇÃO ENTRE NÚMERO E QUANTIDADE DE CRITÉRIOS EXPANDIDOS POR DOADOR.

Entre as alterações do doador que caracterizam órgão de critério expandido, a mais encontrada foi transaminases e instabilidade hemodinâmica ou necessidade de droga vasoativa, encontradas em 18 pacientes, seguida por infecção ou hemocultura do doador positiva em 16, idade acima de 60 anos em 10, PCR prévia em 9, uso de álcool em 7, sódio sérico maior que 155 em 6 e anti HBC positivo em 5. Não foi observado tempo de isquemia maior que 12 h nos pacientes avaliados, e esteatose macroscópica não foi verificada devido à falta de parâmetros objetivos para avaliação.



FIGURA 2 – NÚMERO DE DOADORES EM QUE CADA CRITÉRIO ESTEVE PRESENTE

Os receptores foram listados quanto a etiologia da hepatopatia e quanto ao valor do MELD-Na pré-transplante. A causa mais comum de hepatopatia nos receptores foi cirrose por álcool, seguido de cirrose por NASH, por vírus C, vírus B, e outras causas menos comuns como insuficiência hepática aguda, cirrose biliar secundária e colangiopatia pós-covid (Figura 3).

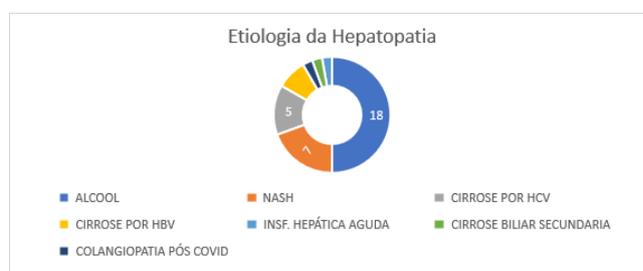


FIGURA 3 – ETIOLOGIA DA HEPATOPATIA

O valor do escore MELD-Na (modelo para doença hepática em estágio terminal modificado pelo sódio) dos receptores, variou entre 12-30, com valor médio de 21,5.

Trinta e sete pacientes foram transplantados no período; 1 foi excluído devido a complicações relacionadas ao COVID-19. Dos demais, o tempo de internação variou entre 10-34 dias (IC 95%, média 17). A permanência em UTI foi de 3-14 dias (IC 95% média 4,5). Calculando os coeficientes de correlação entre tempo de internação hospitalar e de internação em UTI do receptor e o número de critérios expandidos do doador, não foram encontradas correlações significativas (Tabela 2).

Quanto à variável correlação do número de critérios e o tempo de internação, ela foi de 0,026 ($p=0,879$) e o tempo de UTI -0,052 ($p=0,762$). Quanto à correlação com a variável MELD o tempo de internação ela foi de 0,015 ($p=0,927$) e o de UTI de 0,009 ($p=0,957$).

Dezesseis pacientes, (43,2%) apresentaram sepse no período pós-operatório; porém, não foi identificada relação significativa entre o número de critérios expandidos do doador e os pacientes que tiveram ou não tiveram sepse pós-transplante. O MELD dos dois grupos também foi equivalente (Tabela 1).

TABELA 1 – CORRELAÇÃO DE CRITÉRIOS COM A SEPSE PÓS-TRANSPLANTE

| Variável | Sepse pós-transplante | | p |
|---------------------|-----------------------|---------------|-------|
| | Sim | Não | |
| Número de critérios | 2 (2; 3) | 3 (2; 3) | 0,426 |
| MELD | 22,5 (20,5; 25,2) | 19 (14,2; 25) | 0,333 |

A terapia de substituição renal no pós-operatório foi necessária para 3 pacientes (8,1%). Não foi encontrada correlação significativa entre o MELD-Na, nem entre o número de critérios expandidos dos doadores.

Entre os pacientes transplantados, a mortalidade foi de (21,6%). Não foi encontrada relação significativa de mortalidade entre o MELD-Na dos receptores, nem entre o número de critérios expandidos dos doadores.

DISCUSSÃO

Os grupos com maior ou menor tempo de internação hospitalar, tempo de internação em UTI, ou com desfechos positivos ou negativos quanto a sepse pós-transplantes, necessidade de hemodiálise e mortalidade foram avaliados também quanto ao MELD-Na pré-operatório, excluindo assim fatores relacionados ao receptor.

Foi calculado a relação entre o MELD-Na do receptor e o tempo de internação hospitalar e internação em UTI após o transplante, visando excluir relação entre a condição clínica do paciente e as demais variáveis, e não foi encontrada relação do MELD-Na pré-operatório com piores desfechos pós-transplante. Foxton¹⁸ em estudo multicêntrico associaram o uso do MELD

para alocação de órgãos a um maior custo hospitalar e maior tempo de permanência em UTI. Não foi encontrada relação significativa entre o número de critérios expandidos do doador e o tempo de internação hospitalar, nem o tempo de internação em unidade de terapia intensiva do receptor. Em outro estudo, avaliando a qualidade do enxerto pelo índice de risco do doador, não se observou maior tempo de permanência em UTI, nem aumento de custo hospitalar com órgãos de maior risco¹⁸.

As complicações infecciosas são as principais causas de morbimortalidade após o transplante de fígado. Mesmo com os avanços recentes no campo do transplante, as infecções bacterianas nos dois primeiros meses pós-transplante afetam diretamente a sobrevida do paciente e do enxerto². Nesta amostra de pacientes, comparando o número de critérios expandidos dos doadores e a relação com os pacientes que apresentaram quadro de sepse no pós-transplante, não houve correlação significativa. Sendo assim, condições como infecções em tratamento no doador, hemocultura do doador positiva, tempo de internação prolongado, e instabilidade hemodinâmica que poderiam caracterizar contraindicação a doação, deve ser avaliada como DCE.

A necessidade de TSR aumenta o tempo de internação hospitalar, e pode aumentar significativamente a mortalidade, chegando a 49,2% em comparação com 26,8% daqueles que não desenvolveram insuficiência renal no pós-transplante,

quando necessitaram de forma crônica, porém não foi observado correlações significativas entre o uso de órgãos de critérios expandidos e necessidade de TSR no pós-operatório¹⁶.

Quanto à mortalidade, também não se observou relação com o número de critérios expandidos dos doadores, e se obteve sobrevida de 81,1% com apenas 1 paciente não recebendo doação de DCE.

Devido à disparidade entre o número de pacientes na lista de espera e o número de doadores de órgãos, muitas vezes pacientes morrem enquanto aguardam transplante devido à gravidade da doença e à baixa sobrevida a médio e em longo prazo da cirrose hepática^{2,8,10,17}. O estudo mostra que órgãos de DCE, não alteram complicações em curto prazo dos receptores comparado aos órgãos ideais ou com menos critérios, justificando o uso de enxertos marginais em transplante de fígado.

CONCLUSÃO

O uso de órgãos de critérios expandidos, assim como a quantidade de critérios em um mesmo órgão não altera tempo de internação hospitalar, tempo de permanência em UTI, necessidade de terapia de substituição renal, incidência de sepse pós-transplante, e mortalidade, independente do escore MELD-Na dos receptores de transplante hepático.

Furlan GF, Okamoto CT, Simm EB, Zini C, Peixoto IL. Liver transplantation with expanded criteria organs and complications related to hospitalization. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):73-75.

ABSTRACT - Current studies have shown acceptable results in the use of expanded criteria organs; however, criteria, parameters and cut-off points have not yet been defined. The objective of this research was to evaluate the use of expanded criteria in organ donation in liver and to analyze the relationship between the number of these criteria in the same donor, in addition to the outcomes in the recipient during hospitalization. It is a research based on the analysis of the data sheet of the donors and the medical records of the transplanted patients. 37 liver transplants were performed. Recipients had a mean MELD-Na of 21.5. Only 1 received a donor graft without any expanded criteria. The other donors had between 1 and 5 expanded criteria for liver donation in their donation form. In conclusion, no significant difference was found between the variables evaluated in patients who received organs with more criteria. The use of expanded criteria organs, as well as the number of criteria in the same organ, does not change the parameters studied in this research.

HEADINGS - Liver transplantation. Expanded criteria bodies. Marginal grafts. Complications after liver transplantation.

REFERÊNCIAS

- MIHAYLOV, P.; MANGUS, R.; EKSER, B.; CABRALES, A.; TIMSINA, L.; FRIDELL, J.; LACERDA, M.; GHABRIL, M.; NEPHEW, L.; CHALASANI, N.; KUBAL, C.A. Expanding the Donor Pool With the Use of Extended Criteria Donation After Circulatory Death Livers. *Liver Transpl.*, v. 25, n.8, p. 1198-1208, 2019. doi:10.1002/lt.25462
- Kim WR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Schnitzler MA, Edwards EB, et al. Relatório de dados anual OPTN / SRTR 2012: fígado. *Am J Transplant* 2014; 14 (Suppl 1): 69 - 96.
- Gottlieb J, Gwinner W, Strassburg CP. [Allocation systems in transplantation medicine: Advantages and disadvantages]. [Article in German] *Internist (Berl)*. 2016 Jan; 57(1):15-24.
- Hashimoto K, Miller C. The use of marginal grafts in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15(2):92-101.
- Feng S, Lai JC. Expanded criteria donors. *Clin Liver Dis*. 2014;18(3):633-49.
- Gordon Burroughs S, Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. *Surg Today*. 2009;39(9):746-51.
- Broomhead RH, Patel S, Fernando B, O'Beirne J, Mallett S. Resource implications of expanding the use of donation after circulatory determination of death in liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18(7):771-8.
- Northup PG, Intagliata NM, Shah NL, Pelletier SJ, Berg CL, Argo CK. Excesso de mortalidade na lista de espera para transplante de fígado: consequências não intencionais da política e inflação do Modelo para Doença Hepática em Estágio Final (MELD). *Hepatology* 2015; 61 : 285-291.
- Kim WR, Stock PG, Smith JM, Heimbach JK, Skeans MA, Edwards EB, et al. Relatório de dados anual OPTN / SRTR 2011: fígado. *Am J Transplant* 2013; 1 (supl.): 73-102.
- Kollmann D, Sapisochin G, Goldaracena N, Hansen BE, Rajakumar R, Selzner N, Bhat M, McCluskey S, Cattral MS, Greig PD, Lilly L, McGilvray ID, Ghanekar A, Grant DR, Selzner M. Expanding o grupo de doadores: A doação após morte circulatória e a doação de fígado vivo não comprometem os resultados do transplante de fígado. *Liver Transpl.* Junho de 2018; 24 (6): 779-789. doi: 10.1002/lt.25068. Epub 2018 em 14 de maio. PMID: 29604237; PMCID: PMC6099346.
- Orman ES, Barritt IV AS, Wheeler SB, e Hayashi PH. Declining Liver Utilization for Transplantation in the United States and the Impact of Donation After Cardiac Death. *Liver Transplantation* 2013; 19:59-68.
- Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, Wang E, Lyuksemburg V, Chang Y, Xu H, Talakokkka S, Parikh N, Holl JL, Hazen GB, e Abecassis MM. Comparative Effectiveness of Donation After Cardiac Death Versus Donation After Brain Death Liver Transplantation: Recognizing Who Can Benefit. *Liver Transplantation* 2012; 18:630-640.
- Halazun, K. J., Quillin, R. C., Rosenblatt, R., Bongu, A., Griesemer, A. D., Kato, T., Smith, C., Michelassi, F., Guarrera, J. V., Samstein, B., Brown, R. S., Jr, & Emond, J. C. (2017). Expanding the Margins: High Volume Utilization of Marginal Liver Grafts Among >2000 Liver Transplants at a Single Institution. *Annals of surgery*, 266(3), 441-449. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002383>
- Balázs Nemes, György Gámán, Wojciech G. Polak, Fanni Gelley, Takanobu Hara, Shinichiro Ono, Zhassulan Baimakhanov, Laszlo Piros & Susumu Eguchi (2016) Critérios estendidos de doadores em transplante de fígado Parte I: revisão do impacto de fatores determinantes, Revisão de especialistas de Gastroenterology & Hepatology, 10: 7, 827-839, DOI: 10.1586 / 17474124.2016.1149061
- Burroughs SG, e Busuttil RW. Optimal Utilization of Extended Hepatic Grafts. *Surg Today* 2009; 39:746-751.
- Al Riyami D, Alam A, Badovinac K, Ivis F, Tipeski L, Cantarovich M. Decreased survival in liver transplant patients requiring chronic dialysis: a Canadian experience. *Transplantation*. 2008 May 15;85(9):
- Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6211-20.
- Foxton MR, Al-Freah MA, Portal AJ, Sizer E, Bernal W, Auzinger G, Rela M, Wendon JA, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Increased model for end-stage liver disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. *Liver Transpl.* 2010 May;16(5):668-77.