



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO

MÁRCIA ELLER MIRANDA SALVIANO

**FATORES DE RISCO PARA DISFUNÇÃO E PARA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA
DO FÍGADO TRANSPLANTADO EM UM CONTEXTO BRASILEIRO**

BELO HORIZONTE

2020

MÁRCIA ELLER MIRANDA SALVIANO

**FATORES DE RISCO PARA DISFUNÇÃO E PARA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA
DO FÍGADO TRANSPLANTADO EM UM CONTEXTO BRASILEIRO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Área de concentração: Saúde e Enfermagem

Linha de pesquisa: Cuidar em Saúde e em Enfermagem

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Tânia Couto Machado Chianca

Coorientador: Prof.^o Dr. Agnaldo Soares Lima

BELO HORIZONTE

2020

Salviano, Márcia Eller Miranda.
SA184f Fatores de risco para disfunção e para não função primária do fígado
transplantado em um contexto brasileiro [manuscrito]. / Márcia Eller Miranda
Salviano. - - Belo Horizonte: 2020.
96f.: il.
Orientador (a): Tânia Couto Machado Chianca.
Coorientador (a): Agnaldo Soares Lima.
Área de concentração: Saúde e Enfermagem.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Enfermagem;
1. Transplante de Fígado. 2. Disfunção Primária do Enxerto. 3.
Enfermagem. 4. Unidades de Terapia Intensiva. 5. Dissertação Acadêmica.
I. Chianca, Tânia Couto Machado. II. Lima, Agnaldo Soares. III.
Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: WI 770

ATA DE NÚMERO 159 (CENTO E CINQUENTA E NOVE) DA SESSÃO DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA TESE APRESENTADA PELA CANDIDATA MÁRCIA ELLER MIRANDA SALVIANO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM ENFERMAGEM.

Aos 17 (dezesete) dias do mês de abril de dois mil e vinte, às 14:22 horas, realizou-se a sessão para apresentação e defesa da tese "FATORES DE RISCO PARA DISFUNÇÃO E PARA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DO FÍGADO TRANSPLANTADO EM UM CONTEXTO BRASILEIRO", da aluna *Márcia Eller Miranda Salviano*, candidata ao título de "Doutora em Enfermagem", linha de pesquisa "Cuidar em Saúde e Enfermagem". A sessão pública foi por via webconferência. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes professores doutores: Tânia Couto Machado Chianca (orientadora), Agnaldo Soares Lima (coorientador), Bartira de Aguiar Roza, Marcelo Dias Sanches, Allana dos Reis Corrêa e Adriano Marçal Pimenta, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

(X) APROVADA;
() REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Andréia Nogueira Delfino, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 17 de abril de 2020.

Prof.^a Dr.^a Tânia Couto Machado Chianca
Orientadora (Esc.Enf/UFMG)

Tânia Couto Machado Chianca

Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima
Coorientador (FM/UFMG)

Agnaldo Soares Lima

Prof.^a Dr.^a Bartira de Aguiar Roza
(UNIFESP)

Bartira de Aguiar Roza

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches
(FM/UFMG)

Marcelo Dias Sanches

Prof.^a Dr.^a Allana dos Reis Corrêa
(Esc.Enf/UFMG)

Allana dos Reis Corrêa

Prof. Dr. Adriano Marçal Pimenta
(Esc.Enf/UFMG)

Adriano Marçal Pimenta

Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação

Andréia Nogueira Delfino

HOMOLOGADO em reunião do CPG
Em 04/05/2020

Escola de Enfermagem da UFMG
Colegiado de Pós-Graduação em Enfermagem
Av. Alfredo Balena, 190 | 30130-100
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
+55 31 3409-9836 | 31 3409-9889
caixa postal: 1556 | colpgrad@en.ufmg.br



UFMG
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS

MODIFICAÇÃO DE TESE

Modificações exigidas na Tese de Doutorado da Senhora **MÁRCIA ELLER MIRANDA SALVIANO**.

As modificações foram as seguintes:

A doutoranda deve rever método e resultados conforme sugestões apontadas pela Banca Examinadora.

NOMES

ASSINATURAS

Prof.^a Dr.^a Tânia Couto Machado Chianca

Tânia Chianca

Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Agnaldo Soares Lima

Prof.^a Dr.^a Bartira de Aguiar Roza

Bartira de Aguiar Roza

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Marcelo Dias Sanches

Prof.^a Dr.^a Allana dos Reis Corrêa

Allana dos Reis Corrêa

Prof. Dr. Adriano Marçal Pimenta

Adriano Marçal Pimenta

HOMOLOGADO em reunião do CPU

Em 04/05/2020

Dedicatória

Àqueles anônimos e suas famílias, que salvam tantas vidas com a sublime atitude: *a doação de órgãos para o transplante.*

Aos enfermeiros de transplante pelo cuidado especializado aos pacientes e suas famílias que enfrentam o desafio de um procedimento de alta complexidade e risco.

AGRADECIMENTOS

A Deus, autor da vida, que me revestiu de força e coragem para o autocuidado após o diagnóstico de um câncer de mama durante o curso de doutorado e me inspirou todos os dias para concluir este trabalho.

Ao meu marido, Nelson, grande companheiro, que sugeriu e acreditou que eu seria capaz de realizar este curso, por me suportar em amor nos picos de estresse.

Aos meus filhos, Camila, por compartilhar a mesma profissão e compreender os desafios que esta nos cerca, e André, pelo carinho, palavras de otimismo e vibração com minhas conquistas. E ao meu genro, Mairon, pelo incentivo e pela valiosa ajuda com o Excel. À Carol por se interessar e me acompanhar nessa trajetória.

À família Eller Miranda, pelo carinho, valorização e orações. À minha mãe, Nelma, por ser meu primeiro modelo de mulher, professora e cuidadora. Ao meu irmão Marcelo, cirurgião, professor e pesquisador, pelo incentivo profissional e acadêmico.

Ao meu sobrinho Guilherme Rocha Eller Miranda, que muito ajudou com a pesquisa na base de dados EMBASE, por meio do seu cadastro na USP.

À família Salviano, por dar sentido de pertencimento, pela convivência saudável e pelas orações.

À Dra. Tânia Couto Machado Chianca, por quem tenho honra de ser orientanda, e pela acolhida desde o processo seletivo para o doutorado até ao final do curso e pelo diferencial que traz à EE UFMG, destacada nas produções e premiações da CAPES e referência nacional em sua área de pesquisa.

Ao Dr. Agnaldo Soares Lima, meu co-orientador, referência nacional em transplante hepático, por acreditar na transdisciplinaridade do cuidado em transplantes, pelos anos de dedicação ao serviço do HC UFMG realizando sob presença e ou supervisão quase a totalidade das cirurgias da população estudada e pela mentoria do ZEUS[®], que fez toda a diferença na recuperação de dados para a pesquisa.

Ao Grupo de Transplante Hepático do HC UFMG, particularmente, ao Dr. Leandro Ricardo de Navarro Amado, pela aprovação e apoio ao projeto.

À Dra. Sílvia Zenóbio Nascimento, coordenadora do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC UFMG, que apoiou o projeto e gentilmente cedeu espaço para facilitar a coleta de dados.

A Anaruby Ferreira Marx e Lucas Silvestre Oliveira Pereira, da Secretaria do IAG, que sempre com um sorriso me ajudaram com suporte administrativo.

À Dra. Andréa Maria Silveira, ao Dr. Alexandre Rodrigues e à Elizete Maria da Silva Neme, pela gestão da assistência, do ensino, da extensão e da pesquisa do HC UFMG/EBSERH, de forma indissociável.

A Paula Vasconcellos, chefe da Divisão de Enfermagem, pela aprovação do projeto e autorização do meu afastamento no país, para conclusão da tese.

A Ângela Maria Rodrigues dos Santos, coordenadora de Enfermagem do IAG, pelo apoio irrestrito ao projeto, na gestão da escala de trabalho durante minha ausência para conclusão desta pesquisa. Às enfermeiras, Sarah, Célia, Dionéia, Diane e Cristina e aos técnicos de enfermagem do 2º leste, pela acolhida, incentivo e apoio.

Ao Dr. Omar Lopes Cançado Júnior, diretor da Central Estadual de Transplantes, ao Dr. Walter Antônio Pereira, médico do MG Transplantes, pelos anos de trabalho juntos na Unidade de Transplantes do HC UFMG e pelo acolhimento e apoio ao projeto.

A Juliano Faustino Alves, meu tutor no acesso ao Banco de Dados do SNT, pela presteza, acurácia, transparência e qualidade das informações fornecidas.

A Simone Resende Muniz Brito, Telma Bárbara Pereira Santos e Sérgio Augusto Siqueira, pela enorme ajuda na coleta de dados em prontuários físicos, no SAME do HC UFMG.

A Daniel e Augusto, *experts* em informática do Laboratório Central do HC UFMG, que me ajudaram com os resultados dos exames laboratoriais da população estudada.

A Luciana Mara dos Santos Chaves, com muita paciência e dedicação, me ajudou com as análises estatísticas.

À Escola de Enfermagem da UFMG e seus docentes, representados pelas diretoras Dra. Sônia Maria Soares e Dra. Eliane Marina Palhares Guimarães, que fazem a diferença para que a instituição ocupe posição de destaque no *ranking* nacional de qualidade, da qual fui honrada como aluna.

Aos alunos da graduação e da pós-graduação em Enfermagem, que foram meu braço direito em momentos distintos: Isadora Tonelli e Herica Correa, na Revisão Integrativa da Literatura e parceria na publicação do primeiro artigo; Allan Ferreira e Bruna Luiza Soares, na construção do banco de dados, em etapas distintas da coleta de dados nos bancos digitais e formatação do texto final. Vocês foram anjos enviados por Deus.

Aos colegas da pós graduação, por toda ajuda, apoio e incentivo ao longo dessa trajetória, especialmente por conviver com o desafio da saúde e as demandas do curso.

*“Porque Deus amou o mundo de tal maneira que **deu o seu Filho** unigênito, para que todo aquele que nele crê não morra, mas tenha a vida eterna”.*

Bíblia Sagrada, João 3:16

RESUMO

SALVIANO, M. E. M. Fatores de risco para disfunção e para não função primária do fígado transplantado em um contexto brasileiro. 2020. 96p. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

A disfunção precoce do enxerto é descrita como mau funcionamento inicial, função marginal ou retardo na função e incide entre 7% e 27% dos pacientes transplantados de fígado. A não função primária é a perda do enxerto e incide entre 1,4% e 8,4% nessa população. O presente estudo foi conduzido para analisar fatores de risco para disfunção e para não função primária de fígados transplantados. Foram pesquisados fatores do doador, do enxerto, do paciente e da logística do transplante. Trata-se de um estudo epidemiológico, tipo coorte histórica conduzido com 180 prontuários de pacientes transplantados e admitidos na Unidade de Terapia Intensiva, cujos doadores estavam em morte encefálica. Todos os transplantes foram realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, entre 2012 e 2018. Análises estatísticas descritiva, bivariada e multivariada foram realizadas usando o método de Kaplan-Meier e o teste *Log-rank*. Associação entre os fatores de risco e os desfechos foi estabelecida aplicando a regressão de Cox e o processo de seleção *Backward*, ajustada pelo *Hazard ratio*. Verificou-se que os receptores de fígado tinham idade média de 52,1 anos; em sua maioria homens brancos. As indicações do transplante foram: doença alcoólica, 31,7%; doença metabólica e Hepatite viral, 26,1%; tumor, 22,2%; doença colestática, 17,8% e doença vascular, 2,8%. Índice de Massa Corporal igual ou superior a 30 kg/m² foi encontrado em 3,9%. O escore médio do Model for End-Stage Liver Disease foi de 23 e a creatinina sérica média foi de 1,35mg/dl. Em relação aos doadores, a idade média foi de 37,6 anos, sendo 39,4% do sexo feminino. As causas da morte encefálica foram acidente vascular cerebral em 86 (47,8%), traumatismo craniano em 77 (42,8%) e por outras causas 17 (9,4%). A aspartato aminotransferase foi, em média, 77,20 UI/L, a alanina aminotransferase foi, em média, 60,42 UI/L. Sódio sérico >160 mmol/l ocorreu em 18,6% e a Gamaglutamiltransferase média foi de 77 UI/L. O Índice de Risco do Doador médio foi de 1,476. Quanto ao enxerto verificou-se que sua origem foi local em 37,8%; regional, em 56,7% e nacional, em 5,5% dos casos. O tempo de isquemia fria (>10 horas) ocorreu em 58 (32,2%). O tempo de isquemia quente (> 60 minutos) ocorreu em 14 (9,9%) % dos transplantes e o tempo médio da cirurgia do receptor foi de 6,1 horas. Estes receberam, em média, 4 U de plaquetas e 5 (2,8%) receberam Plasma Fresco Congelado > 30U. O Equilíbrio do Risco médio foi de 10. A evolução clínica

normal ocorreu em 66 (36,7%) dos pacientes. A disfunção precoce do enxerto foi identificada em 104 (57,8%) e a não função primária em 10 (5,5%). Encontrou-se que o doador do sexo feminino, o tempo de isquemia quente do enxerto superior a 60 minutos e o consumo de Plasma Fresco Congelado > 30 U pelo receptor, constituem risco aumentado para disfunção precoce do enxerto nesta amostra. O fator de risco para a não função primária foi o volume de plaquetas consumido pelo receptor. O controle desses fatores de risco contribui para a função adequada do fígado após o transplante e melhora da sobrevida dos enxertos e dos pacientes.

Palavras chave: Transplante de fígado. Disfunção. Não função primária do enxerto hepático. Enfermagem.

ABSTRACT

SALVIANO, M. E. M. Risk factors for dysfunction and primary non-function of the transplanted liver in a Brazilian context. 2020. 96p. Thesis (Doctoral) – School of Nursing, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020

Early graft dysfunction is described as initial malfunction, marginal function or delayed function, and it affects between 7% and 27% of liver transplant patients. The primary non-function is graft loss, and it affects between 1.4% and 8.4% of this population. The present study was conducted to analyze risk factors for dysfunction and non-primary function of transplanted livers. Donor, graft, patient, and transplant logistics factors were researched. This is an epidemiological study, with a historical cohort conducted with 180 medical records of transplanted patients admitted to the Intensive Care Unit, whose donors were brain dead. All transplants were performed at the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, between 2012 and 2018. Descriptive, bivariate, and multivariate statistical analyzes were performed using the Kaplan-Meier method and the Log-rank test. Association between risk factors and outcomes was assessed by Cox regression and the Backward selection process, adjusted by the Hazard ratio. The liver receptors were mostly white males with an average age of 52.1 years. Transplant indications were: alcoholic disease, 31.7%; metabolic disease and viral hepatitis, 26.1%; tumor, 22.2%; cholestatic disease, 17.8% and vascular disease, 2.8%. Body Mass Index equal to or greater than 30 kg / m² occurred 3.9%. The average score for the Model for End-Stage Liver Disease was 23, and the mean serum creatinine was 1.35mg / dl. Regarding donors, the average age was 37.6 years, with 39.4% being female. The causes of brain death were stroke in 86 (47.8%), head injury in 77 (42.8%), and for other causes in 17 (9.4%). Aspartate aminotransferase was, on average, 77.20 UI/L. Alanine aminotransferase was, on average, 60.42 UI/L. Serum sodium > 160 mmol/l occurred in 18.6%, and the mean Gamaglutamiltransferase was 77 IU / L. The average Donor Risk Index was 1.476. As for the graft, it was found that its origin was local in 37.8%; regional, in 56.7%; and national, in 5.5% of cases. The cold ischemia time (> 10 hours) occurred in 58 (32.2%), the warm ischemia time (> 60 minutes) occurred in 14 (9.9%) of the transplants. The average time of the recipient's surgery was 6.1 hours, who received 4 U of platelets on average. 5 (2.8%) received fresh frozen plasma > 30 U. The average Balance of risk was 10. The normal clinical evolution occurred in 66 (36.7%) of the patients. Early graft dysfunction occurred in 104 (57.8%), and primary non-function in 10 (5.5%). The risk factors for early graft dysfunction were the female donor, the graft warm ischemia time greater than 60 minutes, and the

consumption of fresh frozen plasma > 30 U by the recipient. The risk factor for primary non-function was the volume of platelets consumed by the recipient. The control of these risk factors contributes to the adequate function of the liver after transplantation and to improve grafts and patient's survival.

Keywords: Liver transplantation. Dysfunction. Liver graft primary non-function. Nursing

RESUMEN

SALVIANO, M.E.M. Factores de riesgo para disfunción y no función primaria del hígado trasplantado em un contexto brasileño. 2020. 96p. Tesis (Doctorado) – Escuela de Enfermería, Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

La disfunción temprana del injerto se describe como un mal funcionamiento inicial, una función marginal o una función retrasada y afecta entre el 7% y el 27% de los pacientes con trasplante de hígado. La no función primaria es la pérdida del injerto y afecta entre 1.4% y 8.4% en esta población. El presente estudio se realizó para analizar los factores de riesgo de disfunción y no función primaria de los hígados trasplantados. Se investigaron factores logísticos de donantes, injertos, pacientes y trasplantes. Este es un estudio epidemiológico, con una cohorte histórica realizada con 180 registros médicos de pacientes trasplantados ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, cuyos donantes tenían muerte cerebral. Todos los trasplantes se realizaron en el Hospital das Clínicas, Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, entre 2012 y 2018. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos, bivariados y multivariados utilizando el método de Kaplan-Meier y la prueba Log-rank. La asociación entre los factores de riesgo y los resultados se evaluó mediante la regresión de Cox y el proceso de selección hacia atrás, ajustado por la razón de riesgo. Se encontró que los receptores hepáticos tenían una edad promedio de 52.1 años; en su mayoría hombres blancos. Las indicaciones de trasplante fueron: enfermedad alcohólica, 31,7%; enfermedad metabólica y hepatitis viral, 26.1%; tumor, 22,2%; enfermedad colestática, 17.8% y enfermedad vascular, 2.8%. El índice de masa corporal igual o mayor a 30 kg / m² ocurrió en 3.9%. La puntuación promedio para el Modelo de enfermedad hepática en etapa terminal fue de 23 y la creatinina sérica media fue de 1.35 mg / dl. En cuanto a los donantes, la edad promedio fue de 37.6 años, con un 39.4% de mujeres. Las causas de muerte cerebral fueron accidente cerebrovascular en 86 (47.8%), trauma en la cabeza en 77 (42.8%) y por otras causas 17 (9.4%). La aspartato aminotransferasa fue, en promedio, 77.20 UI / L, la alanina aminotransferasa fue, en promedio, 60.42 UI / L. El sodio sérico > 160 mmol / l ocurrió en 18.6% y la gammaglutamiltransferasa media fue de 77 UI / L. El índice de riesgo de donantes promedio fue de 1.476. En cuanto al injerto, se encontró que su origen era local en 37.8%; regional, en 56,7% y nacional, en 5,5% de los casos. El tiempo de isquemia fría (> 10 horas) ocurrió en 58 (32,2%). El tiempo de isquemia caliente (> 60 minutos) ocurrió en el 14 (9.9%) de los trasplantes y el tiempo promedio de la cirugía del receptor fue de 6.1 horas, que recibieron, en promedio, 4 U de plaquetas. 5 (2,8%) recibieron plasma fresco congelado >

30U. El balance de riesgo promedio fue de 10. La evolución clínica normal ocurrió en 66 (36.7%) de los pacientes. La disfunción temprana del injerto ocurrió en 104 (57.8%) y la no función primaria en 10 (5.5%). La donante femenina, el tiempo de isquemia caliente del injerto superior a 60 minutos y el consumo de plasma fresco congelado > 30 U por parte del receptor, constituyen un mayor riesgo de disfunción temprana del injerto. El factor de riesgo para la no función primaria fue el volumen de plaquetas consumidas por el receptor. El control de estos factores de riesgo contribuye a la función adecuada del hígado después del trasplante y a mejorar la supervivencia de los injertos y los pacientes.

Palabras clave: Trasplante de hígado. Disfunción. Función no primaria del injerto hepático. Enfermería.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos.....	34
Figura 2 - Mapa conceitual sobre disfunção e não função primária do enxerto hepático e os fatores de risco associados.....	39
Figura 3 - Fluxograma da população, exclusões e amostra.....	43
Figura 4 – Curva de casos sem DPE em relação ao tempo até DPE ou perda de acompanhamento.....	53
Figura 5 - Curva de ocorrência da DPE pelo método Kaplan-Meier relacionada à infusão de PFC.....	58
Figura 6 - Curva de ocorrência da DPE pelo método Kaplan-Meier relacionada ao sexo feminino.....	58
Figura 7 - Curva de ocorrência da DPE pelo método Kaplan-Meier relacionada ao TIQ.....	59
Figura 8 - Curva de casos sem não função primária em relação ao tempo até não função primária ou perda de acompanhamento.....	60
Figura 9 - Curva de sobrevida ou perda de acompanhamento.....	63
Figura 10 - Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado à DPE.....	65
Figura 11 - Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado à NFP.....	65
Figura 12 - Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado ao DRI.....	66
Figura 13 - Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado ao BAR.....	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Escore <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> e o percentual de chance de mortalidade em 3 meses.....	29
Quadro 2 – Demonstrativo dos artigos selecionados contemplando objetivos, fatores de risco e nível de evidência.....	35
Quadro 3 – Fatores de risco avaliados: variáveis quantitativas.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos fatores de risco qualitativos avaliados e variáveis do desfecho.....	51
Tabela 2 – Descrição dos fatores de risco avaliados: variáveis de exposição.....	52
Tabela 3 – Estimativas obtidas por meio do estimador Kaplan-Meier para DPE.....	54
Tabela 4 – Análise bivariada para disfunção precoce do enxerto: variáveis qualitativas.....	55
Tabela 5 – Análise bivariada para disfunção precoce do enxerto: variáveis quantitativas.....	56
Tabela 6 – Processo de seleção das variáveis de exposição para o ajuste do modelo de Cox por DPE.....	57
Tabela 7 – Ajuste do modelo de Cox para DPE.....	57
Tabela 8 – Estimativas obtidas por meio do estimador Kaplan-Meier para NFP.....	60
Tabela 9 – Análise bivariada para não função primária: variáveis qualitativas.....	61
Tabela 10 – Análise bivariada para não função primária: variáveis quantitativas.....	62
Tabela 11 – Ajuste do modelo de Cox para NFP.....	62
Tabela 12 – Estimativas obtidas por meio do estimador Kaplan-Meier para óbito.....	64
Tabela 13 – Probabilidade de sobrevivência obtida a partir da avaliação das tabelas de estimativas da função de sobrevivência pelo estimador Kaplan-Meier e faixas de tempo.....	68
Tabela 14 – Comparação entre óbito relacionado à DPE e à NFP.....	68
Tabela 15 – Modelo de Cox para a NFP.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ALT - Alanina Aminotransferase
ANA – *American Nursing Association*
ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar
AST - Aspartato Aminotransferase
AVC – Acidente Vascular Cerebral
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
BAR – *Balance of Risk*
BT – Bilirrubina Total
CCI – Centro Cirúrgico
CEP – Conselho de Ética em Pesquisa
CET – Central Estadual de Transplantes
CFM – Conselho Federal de Medicina
CIHDOTT – Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante
COFEN – Conselho Federal de Enfermagem
CNCDO – Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos
CNS – Conselho Nacional de Saúde
CNT – Central Nacional de Transplante
DPE – Disfunção Precoce do Enxerto
DPO – Dia Pós-Operatório
DRI – *Donor Risk Index*
EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EP – Erro Padrão
EUA – Estados Unidos da América
FHA – Falência Hepática Aguda
FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
GGT – Gamaglutamiltransferase
HC UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HR – *Hazard Ratio*
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança

IMC – Índice de Massa Corporal
I-R – Isquemia-reperfusão
ITNS – *International Transplant Nursing Society*
ME – Morte encefálica
MELD – *Model for End-Stage Liver Disease*
MS – Ministério da Saúde
NFP – Não Função Primária
OMS – Organização Mundial de Saúde
OPTN – *Organ Procurement and Transplantation Network*
PASW – *Predictive Analytics Software*
PE – Processo de Enfermagem
PELD – *Pediatric End-Stage Liver Disease*
PCR – Parada Cardiorrespiratória
PFC – Plasma Fresco Congelado
RBT – Registro Brasileiro de Transplantes
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RNI – Relação Normalizada Internacional
SNT – Sistema Nacional de Transplantes
SRTR – *Scientific Registry of Transplant Recipients*
SUS – Sistema Único de Saúde
TAH – Trombose de Artéria Hepática
TCE – Traumatismo Crânio Encefálico
TCR – Tempo Cirúrgico do Receptor
TCTH – Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TIF – Tempo de Isquemia Fria
TIQ – Tempo de Isquemia Quente
TIA – Tempo de Isquemia Arterial
TVP – Trombose de Veia Porta
UNOS – *United Network of Organ Sharing*
UI Tx – Unidade de Internação de Transplantes
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	19
2. INTRODUÇÃO	21
3. OBJETIVOS	25
3.1. OBJETIVO GERAL	25
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4. REVISÃO DA LITERATURA	26
4.1. ASPECTOS HISTÓRICOS.....	26
4.2. A ENFERMAGEM NA ATIVIDADE DE TRANSPLANTES.....	26
4.3. ASPECTOS LEGAIS DOS TRANSPLANTES.....	27
4.4. ESCORES DE AVALIAÇÃO NA DECISÃO POR UM TRANSPLANTE DE FÍGADO...28	
4.5. A DISFUNÇÃO E A NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO HEPÁTICO.....31	
4.5.1. Termos e conceitos.....	31
4.5.2. Incidências da DPE e da NFP do enxerto hepático.....	32
4.5.3. Fatores de risco para a DPE e para a NFP do enxerto hepático.....	33
4.5.3.1. Fatores de risco do doador.....	36
4.5.3.2. Fatores de risco do receptor.....	37
4.5.3.3. Fatores de risco do enxerto.....	37
4.5.3.4. Fatores de risco da logística do transplante.....	38
4.6 SOBREVIDA DO PACIENTE TRANSPLANTADO DE FÍGADO.....	40
5. MÉTODO	41
5.1. TIPO DO ESTUDO	41
5.2. LOCAL DO ESTUDO	41
5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA	42
5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	42
5.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
5.6. ASPECTOS ÉTICOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO	43
5.7. PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	43
5.8. INSTRUMENTO DE COLETA DOS DADOS	44
5.9. VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	45
5.10. ANÁLISE DOS DADOS	48
5.10.1. Análise descritiva	48
5.10.2. Análise bivariada	48

5.10.3. Análise multivariada	48
5.10.4. Análise de sobrevida	49
6. RESULTADOS	50
6.1. INCIDÊNCIAS DA DISFUNÇÃO E DA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO HEPÁTICO	50
6.2. FATORES DE RISCO DA DISFUNÇÃO E DA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DE ENXERTO HEPÁTICO	50
6.2.1. Variáveis do receptor.....	52
6.2.2. Variáveis do doador.....	52
6.2.3. Variáveis do enxerto.....	53
6.2.4. Fatores de risco em associação à disfunção precoce do enxerto.....	53
6.2.5. Fatores de risco em associação à não função primária do enxerto.....	59
6.3. SOBREVIDA DOS PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO	63
6.3.1. Sobrevida geral	63
6.3.2. Sobrevida comparada com a DPE, NFP e aos índices de risco: DRI e BAR	64
7. DISCUSSÃO	70
8. CONCLUSÕES	79
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
REFERÊNCIAS	81
Apêndices	89
Anexos	92

1. APRESENTAÇÃO

O interesse em estudar a atuação da enfermagem em transplantes ocorreu no início da minha inserção na prática clínica nesta especialidade. Em 1995, participei da inauguração da Unidade de Transplantes (UI Tx) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC UFMG). Ali os pacientes admitidos vivenciam o preparo e ou pós transplante clínico ou cirúrgico. A unidade conta com o enfermeiro especialista para o cuidado direto, exclusivo, da família e do paciente submetido ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), bem como daqueles submetidos a um transplante de rim, de pâncreas, de coração, de pulmão, de fígado ou até de múltiplos órgãos.

Tive naquela época um enorme desafio, o de elaborar e implementar um grande projeto de capacitação da equipe de enfermagem em transplantes, tendo como público alvo os servidores da terapia intensiva, do centro cirúrgico (CCI) e da UI TX. O projeto incluiu, além das aulas teóricas e práticas, visitas técnicas aos serviços de transplantes do Hospitais de Clínicas de Porto Alegre e de São Paulo.

Por sua vez, na mesma época, a instituição também enviou dois enfermeiros para outro centro de TCTH, em Jaú, São Paulo e uma outra enfermeira intensivista, para um centro transplantador hepático, em Strasbourg, na França, onde a maioria dos membros da equipe médica do serviço, também fizeram suas capacitações. As atividades se iniciaram de forma tímida na unidade: dois leitos para os pacientes do TCTH, um para o transplante hepático e outro para o renal, que já era pioneiro no hospital desde a década de 1960.

Posteriormente, por meu interesse e investimento pessoal realizei uma vivência no Addenbrooke's Hospital, em Cambridge, na Inglaterra, que é referência em transplantes de órgãos do aparelho digestivo e TCTH. No mesmo período, atuei como enfermeira no Royal Sussex County Hospital, em Brighton, obtendo uma licença sem vencimento, de minhas atividades no Brasil para realizar essa experiência internacional na área de transplantes.

À época, com a escassez de literatura específica na língua portuguesa sobre a temática dos transplantes, o chefe do serviço de transplante hepático decidiu produzir um livro, o “Manual de Transplantes”, que teve sua 1ª edição publicada em 1996. Essa produção está em revisão para a quinta edição e, juntamente com colegas enfermeiras especialistas na área produzimos um capítulo intitulado: “Enfermagem No Processo Doação - Transplantes” (DUARTE, SALVIANO & GRESTA, 2012).

Como enfermeira assistencial, exerci minhas atividades na Unidade de Transplantes e, posteriormente, no Ambulatório de Transplantes da mesma instituição, tendo desenvolvido meus estudos de mestrado com foco nos Diagnósticos de Enfermagem em pacientes submetidos a um transplante hepático (SALVIANO, 2007). Atualmente, minhas atividades relacionadas aos transplantes se voltam para a pesquisa e o ensino em cursos de especialização na área.

Verifica-se mundialmente, em todos os programas de transplante, a atuação do enfermeiro tanto como coordenador do processo, quanto na assistência direta ao paciente e sua família. Estudos explicitam a função do enfermeiro na área de transplantes e, particularmente em situações de instabilidade clínica do paciente, na identificação de diagnósticos de enfermagem, na proposição de intervenções de enfermagem e na avaliação das respostas do paciente, atuando efetivamente junto a uma equipe multidisciplinar de saúde (MENDES et al., 2012; ANA & ITNS, 2016, CARVALHO, 2020).

No Brasil, o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) também normatizou as ações do enfermeiro nas atividades de captação, doação e transplante de órgãos e de tecidos (COFEN, 2004). E, na instituição onde o presente estudo foi realizado é atribuição do enfermeiro especialista participar do processo de captação (na Comissão Intra-hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes - CIHDOTT) e na doação de órgãos e tecidos, cuidar do paciente em morte encefálica e potencial doador, integrar a equipe de retirada e transporte dos órgãos para o transplante. E, na nossa experiência profissional, temos comprovado ser importantes para o sucesso do transplante: a presença e o efetivo trabalho assistencial do enfermeiro especialista nesta área, no cuidado pré, peri e pós operatório deste paciente.

O cuidado colaborativo do enfermeiro em todas as fases de um transplante é essencial (DUARTE, SALVIANO & GRESTA, 2012). Nesse sentido, são valiosos os conhecimentos do enfermeiro especialista na área sobre cada modalidade de transplante, indicações, contraindicações, processo de seleção dos receptores e doadores além das complexas etapas que envolvem todo o processo.

A prática do cuidado em saúde baseado em evidências tornou-se padrão, em todo mundo, inclusive no Brasil. Tenho a expectativa de que as evidências demonstradas no presente estudo possam corroborar com a qualidade da assistência de toda equipe multidisciplinar de transplante hepático, em particular com o cuidado de enfermagem.

2. INTRODUÇÃO

Os transplantes de órgãos trouxeram sobrevida a pacientes com determinadas enfermidades que, antes dos anos 80 do século passado, eram definidas como condições clínicas fora de possibilidade terapêutica. Na literatura científica especializada, tem sido descrita a expansão dessa modalidade terapêutica, cuja demanda é crescente ((BUSUTTIL & KLINTMALM, 2015; SCHIFF, MADDREY & REDDY, 2018; OPTN/SRTR, 2018; ABTO/RBT, 2019).

Entretanto, no cenário mundial existe escassez de órgãos para transplante. Essa realidade tem motivado as instituições de procura de órgãos e os médicos transplantadores a examinarem cuidadosamente cada enxerto, como forma de reduzir, ao máximo, o descarte. Na perspectiva de minimizar a discrepância entre maior demanda e menor oferta tem-se procurado expandir as fronteiras para utilização dos órgãos. No entanto, há consenso de que não basta aumentar o número de procedimentos e reduzir a lista de espera. Importa, sobretudo, a sobrevida pós-transplante. Para tanto, emerge a necessidade de critérios bem definidos de modo a obter enxertos adequados, para receptores bem selecionados, de modo a melhorar a sobrevida dos pacientes, a médio e longo prazo (FENG et al., 2006; DUTKOWSKI et al., 2012).

Em relação ao transplante hepático este é indicado para pacientes portadores de doenças que causam a deterioração grave da função desse órgão, e cujas opções de tratamento mais conservadoras foram implementadas sem sucesso. Dentre essas doenças que acometem os adultos podem-se citar as hepatopatias crônicas avançadas, falência hepática aguda e alguns tumores malignos do fígado (FURTADO et al., 2012; BUSUTTIL & KLINTMALM, 2015; SCHIFF, MADDREY & REDDY, 2018).

Em todo mundo são realizados milhares de transplante de fígado e segundo o Registro Brasileiro de Transplantes, somente no Brasil foram realizados 2.245 deste procedimento no ano de 2019. Porém a sobrevida global está em torno de 80% em um ano, na Europa e nos EUA, 90% e no Brasil, 74% (BLOK et al., 2012; DUTKOWSKI et al., 2012; OPTN/SRTR, 2018; ABTO/RBT, 2019).

Assim, é evidente a necessidade de melhorar os resultados do transplante de fígado no contexto brasileiro. Para tanto, o conhecimento das características do doador, do receptor e do enxerto, que impactam a sobrevida dos pacientes, em nossa população é primordial.

Vários estudos foram desenvolvidos de modo a propor escores de avaliação que dessem suporte ao processo doação-transplante hepático. A demanda destes escores surgiu diante da

necessidade reduzir o tempo de espera dos mais graves, subsidiar a decisão de aceitar ou recusar um órgão e prever uma sobrevida aceitável pós-transplante (FENG et al., 2006; DUTKOWSKI et al., 2012; BOLONDI, 2016).

O Modelo para Doença Hepática Terminal [do inglês, *Model for End-Stage Liver Disease*, MELD] é um escore desenvolvido inicialmente para avaliar a gravidade das hepatopatias (MALINCHOC, 2000). Entretanto, desde 2001, nos EUA, e de 2006, no Brasil, este modelo passou a ser aplicado também na alocação de candidatos ao transplante de fígado de forma a transplantar primeiro os mais graves (BRASIL, 2006).

Outro escore foi desenvolvido para avaliar os riscos advindos do potencial doador, para a sobrevida do receptor, o Índice de Risco do Doador [do inglês, Donor Risk Index - DRI]. Para o cálculo do mesmo utilizam-se os critérios: idade, raça, altura, causa da morte encefálica, o fato de ser um enxerto parcial, o tempo de isquemia fria (TIF) e a origem do doador. Ficou evidenciado que um DRI médio $\leq 1,4$ prediz melhor sobrevida do enxerto a médio e longo prazo (FENG et al., 2006).

Diante das limitações do DRI foi desenvolvido novo escore de avaliação, que trouxe uma proporção harmoniosa entre características do receptor, do doador e do enxerto, o Equilíbrio do Risco [do inglês, BALance of Risk - BAR]. Um escore BAR < 18 resulta em maior sobrevida dos pacientes pós transplante (DUTKOWSKI et al., 2012).

Entretanto, os índices de risco, com os critérios utilizados nos sistemas de avaliação internacionais, ora não são aplicáveis, ora não refletem os resultados no contexto brasileiro e esse fato tem sido questionado (BOIN et al., 2008; QUEIROZ et al., 2016; ABTO/RBT, 2019).

Todo transplante de órgão envolve uma cirurgia de retirada e, em seguida, de implante do enxerto, de um indivíduo para outro. Nesse percurso existem riscos desse órgão não funcionar. A literatura refere-se a uma hipofunção inicial ou retardada do enxerto, para descrever a disfunção precoce do enxerto (DPE). A principal causa desse problema é o que se denomina injúria de “isquemia-reperusão (I-R)” (ZHAI et al., 2013; BUSUTTLIL e KLINTMALM, 2015; SCHIFF, MADDREY & REDDY, 2018).

No momento em que ocorre a clampagem da aorta do doador para retirada do fígado ocorre o bloqueio do fornecimento de sangue e nutrientes para o órgão. Ao ser acondicionado em solução de preservação e transportado, o órgão permanece sob condições de isquemia, fria e quente. Do momento da clampagem da aorta torácica do doador até a reperusão portal do enxerto no receptor é contado como o tempo de isquemia fria (TIF). O tempo das anastomoses

venosas do receptor é considerado como tempo de isquemia quente (TIQ) (MAGGI et al., 2014; TANER et al., 2012).

O fenômeno da I-R se manifesta ao ser restabelecida a reperfusão do órgão implantado no receptor, quando a veia porta é então desclampada. O dano celular tem suas origens nas alterações da microcirculação hepática, que provocam a liberação de mediadores inflamatórios, radicais livres de oxigênio, ativação de neutrófilos, plaquetas, células de Kupffer e células endoteliais sinusoidais. A ativação destas células pode levar à liberação de fatores que causam danos à membrana celular, membrana mitocondrial interna e endotélio. A alteração do potencial de membrana altera a distribuição de íons, com aumento da relação Cálcio (Ca^{++}) e Sódio (Na^{+}) intracelular, edema e acidose celular e diminuição da fosfocreatina. Essas lesões hepáticas são tão piores quanto maior for o TIF e o TIQ, impactando diretamente na função do enxerto, *a posteriori* (ZHAI et al., 2013; PAREJA et al., 2015).

A hipofunção inicial ou função retardada do enxerto, classicamente definida como DPE, pode ser temporária e se normalizar após a estabilização do fluxo sanguíneo e fornecimento adequado de nutrientes aos hepatócitos. Porém, esse evento é responsável por graves comorbidades, pós transplante, como: maior prevalência de infecções, rejeição, disfunção renal aguda e maior tempo de terapia intensiva, com suas repercussões respiratórias. A sobrevivência do enxerto e do paciente depende, especialmente, da prevenção e do controle desta entidade clínica. (HOYER et al., 2015; CHU et al., 2015; BUSUTTIL & KLINTMALM, 2015; GUO et al., 2017; SCHIFF, MADDREY & REDDY, 2018).

Por sua vez, a não função primária (NFP) é um termo utilizado para descrever a ausência de função do enxerto, caracterizada por grave quadro clínico com coagulopatia ou fibrinólise, persistência de acidose, hiperpotassemia com oligúria ou anúria, hipoglicemia, ausência de produção de bile e de despertar, além da instabilidade hemodinâmica do paciente. Compete à equipe de transplante, em particular ao enfermeiro, identificar, nos pacientes, os fatores de risco para a DPE e NFP do enxerto, e em sua esfera de ação, intervir na minimização dos mesmos. Essa situação clínica pode indicar uma imediata necessidade de retransplante ou o paciente evoluirá para óbito (UEMURA et al., 2007; BUSUTTIL & KLINTMALM, 2015; SCHIFF, MADDREY & REDDY, 2018).

Vários estudos evidenciaram fatores de risco para a DPE e a NFP, a saber: aqueles relativos ao enxerto hepático (DUTKOWSKI et al., 2012; FUKAZAWA et al., 2013; MAGGI et al., 2014; HOYER et al., 2015; CHU et al., 2015); aqueles relativos ao receptor (BLOK et al., 2012; TANNER et al., 2012; MAGGI et al., 2014; ANGELICO et al., 2014; GHABRIL et

al., 2016; BECK-SCHIMMER et al., 2015); relativos ao doador (BLOK et al., 2012; TANNER et al., 2012; MAGGI et al., 2014; LEE et al., 2014 & 2016; ANGELICO et al., 2014; SILBERHUMMER et al., 2013; HOYER et al., 2015) e, relativos à logística do transplante de fígado (TANNER et al., 2012; MAGGI et al., 2014).

Portanto, para melhores resultados dos transplantes de fígado no Brasil é fundamental que se tenham parâmetros bem definidos para aceitar ou não órgãos ofertados e selecionar melhor o doador e o receptor. E essa constitui uma lacuna do conhecimento nesta área: falta de validação de escores de avaliação do doador, do receptor e do enxerto e ou desenvolvimento de modelos preditivos para melhor sobrevivência dos pacientes brasileiros (SALVALAGGIO et al., 2012; BATISTA et al., 2012; QUEIROZ et al., 2016).

Diante deste contexto e demanda, o presente estudo pretende identificar os fatores de risco para a disfunção e não função primária do enxerto hepático em nosso contexto; contribuir para análise dos fatores de riscos que impactam nos resultados dos transplantes de fígado realizados em adultos, em um cenário brasileiro; e produzir evidências para a prática da área dos transplantes de fígado no Brasil, em particular, àqueles realizados no estado de Minas Gerais.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar os fatores de risco para a DPE e para a NFP do enxerto, em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a incidência da DPE e da NFP do enxerto em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático;
- Identificar os fatores de risco para a DPE e para a NFP do enxerto, em pacientes submetidos ao transplante hepático;
- Propor modelo preditivo para a DPE e para a NFP do enxerto hepático em pacientes adultos submetidos ao transplante.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

O transplante hepático foi realizado pela primeira vez por Thomaz Starzl, nos Estados Unidos da América (EUA), em 1963. No Brasil foi realizado o primeiro transplante intervivos de fígado, no Hospital das Clínicas de São Paulo, por Silvano Raia, em 1988 e no HC-UFMG/EBSERH o primeiro transplante hepático foi realizado por Walter Pereira, em 1994. Pode-se afirmar que a descoberta e a utilização de um agente imunossupressor, no início da década de 80 foi o grande impulso na sobrevivência dos pacientes transplantados, que até então faleciam devido à rejeição do enxerto ou à infecção fulminante facilitada por imunossupressores pouco específicos (BUSUTTIL & KLINTMALM, 2015; SCHIFF, MADDREY & REDDY, 2018).

Outras inovações tecnológicas nas seguintes áreas: farmacologia clínica, cirurgia, imunogenética, hemoterapia, preservação dos enxertos e terapia intensiva elevaram o procedimento experimental do início das atividades a uma modalidade terapêutica consolidada. Agregando-se à essas tecnologias, a experiência e a qualificação específicas da equipe multidisciplinar de saúde para o cuidado dos pacientes e familiares de pacientes de transplantes têm impactado positivamente no atual nível de qualidade deste procedimento (FURTADO et al., 2012; JÚNIOR et al., 2015; BUSUTTIL & KLINTMALM, 2015; SCHIFF, MADDREY & REDDY, 2018).

4.2 A ENFERMAGEM NA ATIVIDADE DE TRANSPLANTES

O enfermeiro, em particular, se inseriu de forma assertiva nos programas de transplante desde seu início. A literatura evidencia tanto a formação, quanto a atuação do enfermeiro especialista como clínico ou coordenador de transplante, tanto nos EUA, como na Europa e no Brasil (COFEN, 2004; MATOS, GRESTA & DUARTE, 2004; MENDES et al., 2012; ANA e ITNS, 2016 & NEGREIROS et al., 2016).

As ações do enfermeiro em relação ao processo de doação-transplante foram descritas em protocolos desenvolvidos por enfermeiros da Associação Americana de Enfermagem [do inglês, *American Nursing Association* - ANA], em parceria com a Sociedade Internacional de Enfermeiros de Transplante [do inglês, *International Transplant Nursing Society* - ITNS] e por

enfermeiros brasileiros (MENDES et al., 2012; DUARTE, SALVIANO & GRESTA, 2012; ANA e ITNS, 2016; NEGREIROS et al., 2016; CARVALHO, 2020).

No campo da prática clínica, este profissional assiste ao paciente e à família desde o processo de captação de órgãos, no pré, peri e pós operatório, até o follow-up pós transplante tardio. No período perioperatório, em particular, as atividades que visam à documentação acurada dos tempos cirúrgicos, a segurança nos processos da retirada, acondicionamento e transporte dos órgãos estão também sob a responsabilidade do enfermeiro. No pós operatório imediato e mediato, o enfermeiro monitoriza, intervém na sua esfera de ação e avalia os resultados dos cuidados de enfermagem, diante das alterações do *status* clínico do paciente, referentes ao funcionamento dos sistemas respiratório, cardiovascular, digestório, endócrino, geniturinário, tegumentar, muscular e esquelético, e de cada órgão, em especial, do fígado recém implantado (MENDES et al., 2012; DUARTE, SALVIANO & GRESTA, 2012; MOLINA, 2015, ANA e ITNS, 2016; NEGREIROS et al., 2016 & 2020).

Para além do seu papel assistencial junto ao paciente e sua família, a enfermagem brasileira tem se destacado, em cursos de mestrado e doutoramento na área dos transplantes, produzindo evidências para o cuidado e o ensino da especialidade (MENDES et al., 2012; MOLINA, 2015; MAGALHÃES, 2015; CARVALHO, 2020).

4.3 ASPECTOS LEGAIS DOS TRANSPLANTES

A complexa logística hospitalar que um transplante demanda tem seu início no processo de captação de órgãos. O Brasil possui legislação específica para a atividade de transplantação desde fevereiro de 1997, por meio da Lei nº 9.434, chamada a Lei dos Transplantes, que define a política brasileira no que diz respeito ao processo de transplante de órgãos e tecidos. Por meio desta Lei foi criado o Sistema Nacional de Transplante (SNT), coordenado pelo Ministério da Saúde (MS), cujo objetivo é desenvolver o processo de captação e distribuição de tecidos, órgãos e partes retiradas do corpo humano para fins terapêuticos (BRASIL, 1997).

Conforme diretrizes do Conselho Federal de Medicina (CFM), ao surgir um paciente com quadro de coma aperceptivo com ausência de atividade motora supra espinal e apneia, com causa definida, o médico deve iniciar o protocolo para o diagnóstico de morte encefálica (ME) (CFM, 2017). A família deverá ser informada da mudança do estado de saúde do paciente e possui respaldo legal para acompanhar os exames que certificarão o diagnóstico.

O Decreto regulamentador da Lei dos Transplantes, de 2017, estabelece que o doador deva ser considerado legalmente apto para a doação, a partir do horário em que é feito o último teste comprobatório da ME. Diante desse potencial doador, a família é abordada na perspectiva da doação dos órgãos para transplante e a Secretaria Estadual do SNT é informada. Havendo o consentimento familiar e a efetivação da doação, a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), que possui a lista de espera dos potenciais receptores fará a locação de cada enxerto e convocará as equipes para realizar a retirada, seguida dos implantes dos órgãos (BRASIL, 2009 & 2017).

Mediante incompatibilidade entre doador-receptor na lista estadual, ou algum impedimento para realização da cirurgia de implante nesta esfera geográfica, o órgão é disponibilizado para a Central Nacional de Transplante (CNT) (BRASIL, 1997 & 2017). A origem do doador pode ser então, local, regional ou nacional.

Sendo assim, a atividade de transplante demanda uma infraestrutura adequada para o transporte imediato das equipes, do material e dos medicamentos para a retirada dos órgãos, e, posteriormente, dos enxertos, onde aguardam os potenciais receptores. Uma grande preocupação dos profissionais da transplantação é com relação à distância e o tempo, uma vez que, a exposição prolongada dos órgãos ao resfriamento ou o risco de aquecimento favorece a lesões celulares em graus variados, que impactam nos resultados do procedimento. Nesse contexto é que o transplante se configura como um evento de urgência (FURTADO et al., 2012; RICCA et al., 2015).

4.4 ESCORES DE AVALIAÇÃO APLICADOS NA DECISÃO POR UM TRANSPLANTE DE FÍGADO

A literatura descreve vários modelos de avaliação, com dados exclusivos do doador (por exemplo, o DRI), do receptor (MELD) e outros com a combinação de dados do enxerto, inclusive (por exemplo, o BAR), que podem ser usados na decisão por um transplante hepático (MALINCHOC et al., 2000; KAMATH et al., 2001; FENG et al., 2006; DUTKOWISKI et al., 2012; PAREJA et al., 2014).

Para a escolha do fígado para um adulto, inicialmente é analisada a compatibilidade da classificação sanguínea ABO doador-receptor. Em seguida observa-se a prioridade clínica; ou seja, os mais graves, primeiro. E para esta análise, o escore MELD é uma ferramenta já consolidada e usada em todo mundo (BLOK, 2012; BRASIL, 2006). O modelo consiste em

uma fórmula matemática desenvolvido inicialmente para avaliar a gravidade de doenças hepáticas avançadas e passou a ser aplicado para prioridade clínica de candidatos ao transplante de fígado (MALINCHOC et al., 2000; KAMATH et al., 2001).

O escore inicial em 6 para os pacientes de menor gravidade e, à medida que se eleva, indica a urgência de transplante de fígado em candidatos com idade ≥ 12 anos. É uma estimativa do risco de óbito se o transplante não for feito dentro dos três meses seguintes. Para as crianças menores de 12 anos é aplicado o *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD) que também é um valor numérico similar ao MELD (BRASIL, 2006). Com base nos resultados dos exames: bilirrubina; creatinina e relação normalizada internacional (RNI), o cálculo do MELD é feito pela seguinte fórmula:

$$\{0,957 \times \log_e [\text{creatinina (mg/dl)}] + 0,378 \times \log_e [\text{bilirrubina (mg/dl)}] + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643\}$$

No QUADRO 1, foi relacionado os escores do MELD, com as chances do paciente de morrer em três meses, caso não seja transplantado.

Quadro 1 – Escore *Model for End-Stage Liver Disease* e o percentual de chance de mortalidade em 3 meses

MELD escore	Mortalidade (%)
≥ 40	71.3
30-39	52.6
20-29	19.6
10-19	6.0
≤ 9	1.9

*LEGENDA: MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*.

Fonte: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/management-cirrhosis-related-omplications/liverransplantationreferral/calculate-meld-score>.

A atualização desses exames é obrigatória, em intervalos de três meses para pontuações baixas e até uma semana para pontuações elevadas. Os resultados desses exames podem ser

atualizados se há piora do paciente, que é, então, reposicionado na lista (SALVALAGGIO et al., 2012; BRASIL, 2017).

Entretanto, observou-se que o escore MELD basicamente prediz a chance de o indivíduo morrer, se não for transplantado (MORAES, OLIVEIRA & FONSECA-NETO, 2017). E diante dessa constatação chegou-se a um consenso de que essa é uma referência insuficiente; se usada isoladamente a outros parâmetros; pois importa, sobretudo, a sobrevida do enxerto e do paciente. Assim, estudos abordaram o processo de seleção de doadores e enxertos que pudessem responder a essa questão e outros critérios foram desenvolvidos para colaborar no processo de decisão frente a ofertas de órgãos para transplantes. (FENG et al., 2006; UEMURA et al., 2007; SILBERHUMER et al., 2013 e BOLONDI, 2016).

Para avaliação do doador, o DRI foi desenvolvido nos EUA e validado na Europa e se baseia em dados exclusivos do doador. O estudo analisou 20.023 transplantes realizados em pacientes adultos que receberam um enxerto de doadores limítrofes nos EUA, entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002. Foram identificados fatores de risco do doador associados ao aumento significativo do risco da perda do enxerto (FENG et al., 2006; BLOK et al., 2012).

E, para investigar exclusivamente a utilização de fígados de doadores limítrofes, com características associadas ao alto risco de perda do enxerto, FENG e colaboradores examinaram dados de 9.882 transplantes realizados em 2002 e 2003 e identificou sete características de risco do doador para o não funcionamento primário do enxerto hepático (idade, raça, altura, causa da morte e o fato de ser um enxerto parcial - *split liver*). Além desses fatores, foram incluídas a análise do TIF e a origem do doador (local ou regional). Ficou evidenciado que um DRI médio $\leq 1,45$ prediz melhor sobrevida do enxerto em três meses, um ano e em três anos pós-transplante hepático e ainda, entre todas as variáveis do receptor, do enxerto e da logística do transplante, a qualidade do doador é o mais forte preditor dos resultados. Outros autores também recomendam considerar o DRI juntamente às características do receptor, tais como a idade, o MELD e a doença de base (FENG et al., 2006; BLOK et al., 2012).

Entretanto, emergiu uma questão ética envolvendo o aproveitamento dos enxertos. O escore MELD e sua aplicação trouxeram um desequilíbrio na alocação dos enxertos, tendo em vista que, embora a mortalidade em lista de espera tivesse sido reduzida, os resultados dos procedimentos permaneciam insatisfatórios. Esse fato tornou evidente a necessidade de um novo escore, que atendesse aos princípios da justiça e utilidade na distribuição dos órgãos. Assim, foi desenvolvido um novo modelo de avaliação para o transplante hepático que considerasse fatores tanto do doador quanto do receptor (DUTKOWSKI et al., 2012).

DUTKOWSKI e colaboradores analisaram dados de 37.255 transplantes. Foram excluídos os enxertos parciais (doador vivo ou em morte encefálica) e de doadores com coração parado. O cálculo do escore foi feito com base na regressão logística de fatores e validado em 233 pacientes europeus. O sistema de avaliação desenvolvido foi denominado de BAR e considerou os seguintes fatores do receptor: o MELD, a idade, transplante prévio, suporte ventilatório pré-transplante e o TIF, além da idade do doador como forte indicadores de sobrevida pós-transplante. Um aumento do número de pontos no BAR significa uma pior sobrevida (DUTKOWSKI et al., 2012).

Os melhores resultados dos transplantes ocorreram com candidatos que obtiveram escore do BAR ≤ 18 . O novo sistema foi considerado mais apropriado do que qualquer outro escore disponível, na delimitação exata, quando o risco para um transplante aparentasse ser muito elevado. Particularmente, ele é útil em casos de tomada de decisão diante de um paciente com MELD > 30 , ao apontar o ponto de corte, quando o procedimento não deve ser realizado. O modelo tem sido avaliado como adequado, fácil e reproduzível, uma vez que utiliza dados disponíveis no momento da oferta de um órgão, constituindo modelo ideal, ao auxiliar na previsão de resultados aceitáveis pós-transplante hepático (DUTKOWSKI et al., 2012).

4.5 A DISFUNÇÃO E A NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO HEPÁTICO

4.5.1 Termos e conceitos

Com relação à DPE e à NFP, estudos mostram as divergências quanto às nomenclaturas utilizadas para descrevê-los (CHEN & XU, 2014; SALVIANO et al., 2019). Os parâmetros para caracterizar e conceituar a DPE ainda são objeto de debate. Esse evento clínico é descrito como má função inicial do enxerto (CHEN & XU, 2014; CHU et al., 2015; FUKAZAWA et al., 2013; MARTIN et al., 2016; SILBERHUMER et al., 2013; DUTKOWSKI et al., 2012); hipofunção inicial (CHEN & XU, 2014), disfunção precoce do aloenxerto, falha precoce do enxerto (BECK-SCHIMMER et al., 2015; CORTES et al., 2014; CHU et al., 2015; LEE et al., 2014; HOYER et al., 2015); não função retardada e função primária prejudicada (CHU et al., 2015).

Para efeitos dessa pesquisa utilizou-se como conceito de DPE, a presença de um ou mais marcadores analisados por laboratório, que refletem alteração na função hepática: bilirrubina \geq

10mg/dl ou RNI \geq 1,6 ou aminotransferases $>$ 2000 UI/L nos primeiros sete dias pós-operatórios (UEMURA et al., 2007; HOYER et al., 2015; CHU et al., 2015; BOLONDI, 2016).

Por sua vez, a NFP é descrita como perda precoce do enxerto (ANGELICO et al., 2014; LEE et al., 2014 & 2016) e perda do enxerto (TANER et al., 2012; HOYER et al., 2015; GHABRIL et al., 2016). E esse evento clínico é definido como ausência de função do enxerto, caracterizada por grave coagulopatia ou fibrinólise, persistência de acidose, hiperpotassemia com oligúria ou anúria, hipoglicemia, ausência de produção de bile e de despertar, além da instabilidade hemodinâmica do paciente. A confirmação dessa situação clínica tem indicação imediata de retransplante (HOYER et al., 2015; CHU et al., 2015).

4.5.2 Incidências da DPE e da NFP do enxerto hepático

Como riscos ao funcionamento do fígado recém implantado foram identificados aqueles relativos ao doador, ao enxerto, ao receptor e à logística do transplante. Diante de possível disfunção, a avaliação do cirurgião inicia desde o perioperatório, no momento da desclampagem da veia porta e artéria hepática, quando busca pela mudança de coloração e reperusão imediata do enxerto.

A DPE leve ou moderada é comum, podendo ser transitória e ocorre por algum grau de injúria por isquemia da reperusão. Suas repercussões são evidenciadas na fase pós-operatória imediata e mediata. Em casos mais graves, a pior evolução é a falência tardia do enxerto, que requer um retransplante (TANER et al., 2012; HOYER et al., 2015; GHABRIL et al., 2016).

Essa condição eleva consideravelmente não apenas o risco de morte do paciente, mas também os custos com o tratamento. Por isso, a equipe da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) deve monitorar qualquer sinal ou sintoma que evidencie uma falha na função do enxerto hepático. A identificação e intervenção precoce favorecem a indicação mais rápida de retransplante, sendo este o tratamento indicado no caso (FURTADO et al., 2012; RICCA et al., 2015).

Em relação às incidências da DPE existe grande variação nos achados. Estudo com população americana e italiana encontrou incidências de 7,2% e 11,7%, respectivamente (ANGELICO et al., 2014). Incidências de 14% (BECK-SCHIMMER et al., 2015); 14% a 27% (CORTES et al., 2014); 21,7% (HOYER et al., 2015) e 24,1% (MAGGI et al., 2014) também foram descritas. Entretanto, quando se avaliou estudos de DPE envolvendo doadores em ME foram identificadas incidências entre 21% e 26,5% e com o coração parado de 39,5% (LEE et

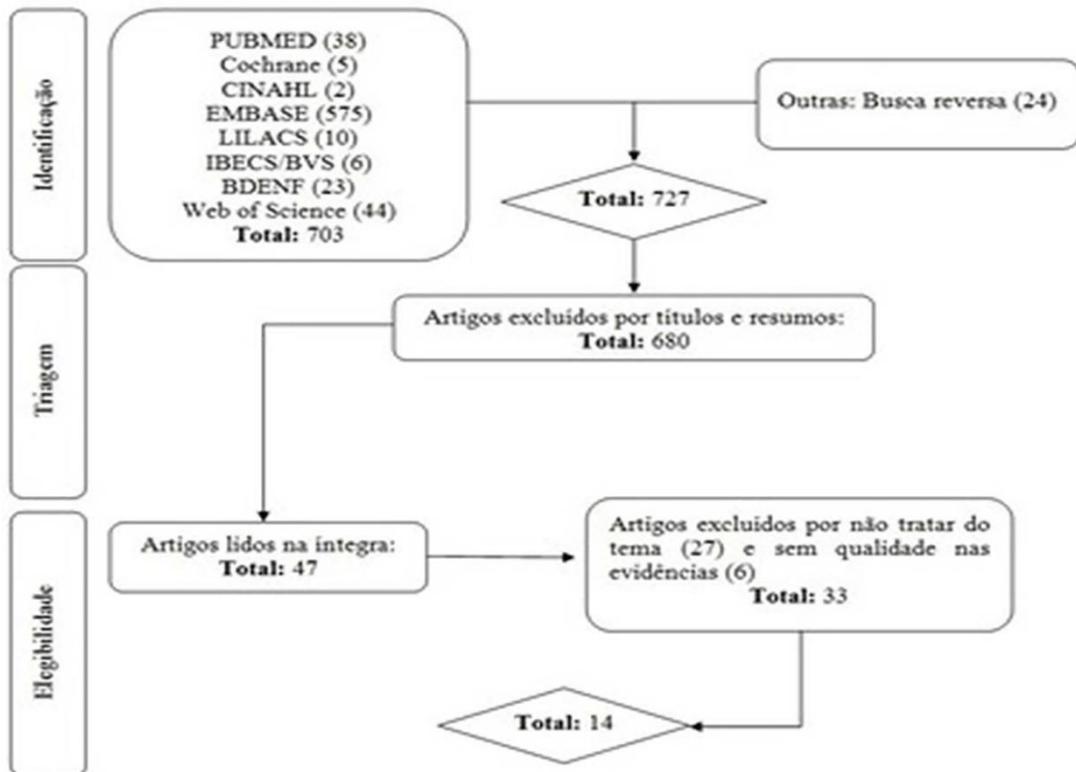
al., 2014 & 2016). Por sua vez, as incidências da NFP com doadores em ME variam entre 1,4% e 8,4% (CORTES et al., 2014); 2,3% (LEE et al., 2016); 3,6% (SILBERHUMER et al., 2013); 8,4% (HOYER et al., 2015). Com doadores em parada cardiorrespiratória (PCR) encontra-se uma incidência de 2,5% (TANER et al., 2012) e de 1,4% (ANGELICO et al., 2014).

4.5.3 Fatores de risco para a DPE e para a NFP do enxerto hepático

Para apropriação do conhecimento sobre aos fatores de risco para DPE e NFP foi realizada uma revisão integrativa da literatura. 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) (STETLER et al., 1998). Foram excluídos da amostra as teses, dissertações e artigos repetidos nas bases.

Foram identificados 727 estudos, sendo 38 na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED/MEDLINE), cinco na *Cochrane Collaboration* (COCHRANE), dois na *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), 575 na *Excerpta Medica Database* (EMBASE), dez na *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), seis na *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), 23 na Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e 44 na *Web of Science* (WoS) 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



As publicações identificadas referentes à temática estão apresentadas no QUADRO 2 (SALVIANO et al., 2019).

Quadro 2 - Demonstrativo dos artigos selecionados contemplando objetivos, fatores de risco e nível de evidência

(continua)

Autor, ano e título	Tipo de estudo	Objetivos	Fatores de risco	Nível de Evidência
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
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, porta no pré-transplante resultados na lista de espera e os fatores associados a TVP	Receptor: trombose de veia porta no pré-transplante	III
Beck-Schimmer, 2015. Conditioning with Sevoflurane in liver transplantation: results of a multicenter randomized controlled trial	Ensaio clínico randomizado	Examinar se anestésicos voláteis têm efeito sobre a injúria aguda do enxerto e resultados clínicos após o transplante hepático	Receptor: anestésico propofol	II
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 >10 horas. Receptor: consumo de plasma >30U. Logística: tempo cirúrgico.	III
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 perioperatórios	Doador: coração parado	III
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 porta com desclampagem pós anastomose	Enxerto: técnica de lavagem reperfusão retrógrada	III
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

Quadro 2 - Demonstrativo dos artigos selecionados contemplando objetivos, fatores de risco e nível de evidência

(continuação)

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
Silberhumer, 2013. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience	Coorte histórica	Analisar o impacto de fatores doador-específicos, risco independente das características do receptor	Doador: sódio >160mmol/l, GGT, coração parado e o sexo (feminino). Enxerto: TIF>12horas.	III
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
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
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
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
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, MELD e doença (Cirrose Viral C).	III

*LEGENDA: TVP - Trombose de Veia Porta; NFP – Não Função Primária; IMC – Índice de Massa Corporal; TIF – Tempo de Isquemia Fria; GGT - Gamaglutamiltransferase; DPE – Disfunção Primária do Enxerto; BAR – *Balance of Risk*; PCR – Parada Cardiorrespiratória; ME – Morte Encefálica; DRI – Índice de Risco do Doador; MELD - *Model for End-Stage Liver Disease*.

Fonte: SALVIANO et al., 2019.

4.5.3.1 Fatores de risco do doador

Foram identificados os fatores de risco para DPE e NFP relativos ao doador. A utilização de enxertos hepáticos pós-parada cardíaca como sendo risco aumentado foi evidenciada em quatro artigos (LEE et al., 2016; MAGGI et al., 2014; BECK-SCHIMMER et al., 2015;

TANER et al., 2012). Verifica-se que o Brasil e a Itália são exemplos de países em que este tipo de enxerto não é utilizado.

A idade do doador acima de 60 anos foi descrita como risco em dois artigos (ANGELICO et al., 2014; MAGGI et al., 2014), bem como, o sexo feminino (SILBERHUMER et al., 2013; LEE et al., 2016), o índice de massa corporal (IMC) $> 30 \text{Kg/m}^2$ (ANGELICO et al., 2014; HOYER et al., 2015) e o valor médio de Gamaglutamiltransferase (GGT) entre 23 e 50 U/L (SILBERHUMER et al., 2013; TANER et al., 2012).

Outros fatores de risco isolados para a disfunção do enxerto identificados foram altura abaixo de 1,50m (ANGELICO et al., 2014; LEE et al., 2016) e o nível de sódio sérico do doador acima de 160mmol/l (SILBERHUMER et al., 2013). O escore do DRI também é um referencial de risco importante e tem sido considerado que um DRI $> 1,45$ constitui risco aumentado para maus resultados, tanto para DPE como para NFP (DUTKOWSKI et al., 2012; BLOK et al., 2012; HOYER et al., 2015).

4.5.3.2 Fatores de risco do receptor

Os fatores de risco relativos ao receptor identificados foram: trombose de veia porta (TVP) pré-transplante citado por dois trabalhos (BECK-SCHIMMER et al., 2015; GHABRIL et al., 2016). 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 tempo (GHABRIL et al., 2016). A doença de base Hepatite Viral C é a causa de falha do enxerto (ANGELICO et al., 2014; BLOK et al., 2012). O uso do anestésico propofol aparece como maior risco de DPE, em comparação com o sevoflurano (BECK-SCHIMMER et al., 2015); consumo de plasma fresco congelado (PFC) $> 30\text{U}$ (MAGGI et al., 2014); níveis séricos de creatinina e de bilirrubina e cirurgia abdominal prévia (ANGELICO et al., 2014); idade do receptor > 60 anos ainda é um fator de risco controverso (BLOK et al., 2012) e receptor de raça afro-americana (TANER et al., 2012).

4.5.3.3 Fatores de risco do enxerto

Quanto aos riscos relativos ao enxerto encontrou-se: o TIF > 10 horas (SILBERHUMER et al., 2013; ANGELICO et al., 2014; MAGGI et al., 2014; HOYER et al., 2015), 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 $> 30\text{UI}$ foi estatisticamente significativos para a NFP do enxerto

(MAGGI et al., 2014). A macroesteatose > 30% foi identificada como risco (CHU et al., 2015; HOYER et al., 2015; DUTKOWSKI et al., 2012) e 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 na utilização nos casos específicos em que os receptores possuam um MELD baixo (TANER et al., 2012).

Observa-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. Verifica-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 transplante (CORTES et al., 2014).

4.5.3.4 Fatores de risco da logística do transplante

Quanto aos riscos relacionados à logística do transplante, identificou-se o tempo cirúrgico total como fator que interfere no resultado do procedimento. Os tempos cirúrgicos principais do transplante hepático são a retirada do enxerto do doador, a cirurgia do *back table*, a hepatectomia do fígado nativo do receptor, o implante ortotópico do enxerto e a confecção das anastomoses venosas. Em seguida ocorre a reperfusão do enxerto, com o sangue portal e são realizadas as anastomoses da artéria hepática e vias biliares. O conhecimento e registro do TIF (da clampagem do doador até a reperfusão do enxerto) e do TIQ (tempo das anastomoses venosas) são fundamentais; pois uma cirurgia de transplante, com esses tempos prolongados é considerada fator de risco para a função do enxerto (MAGGI et al., 2014; TANER et al., 2012).

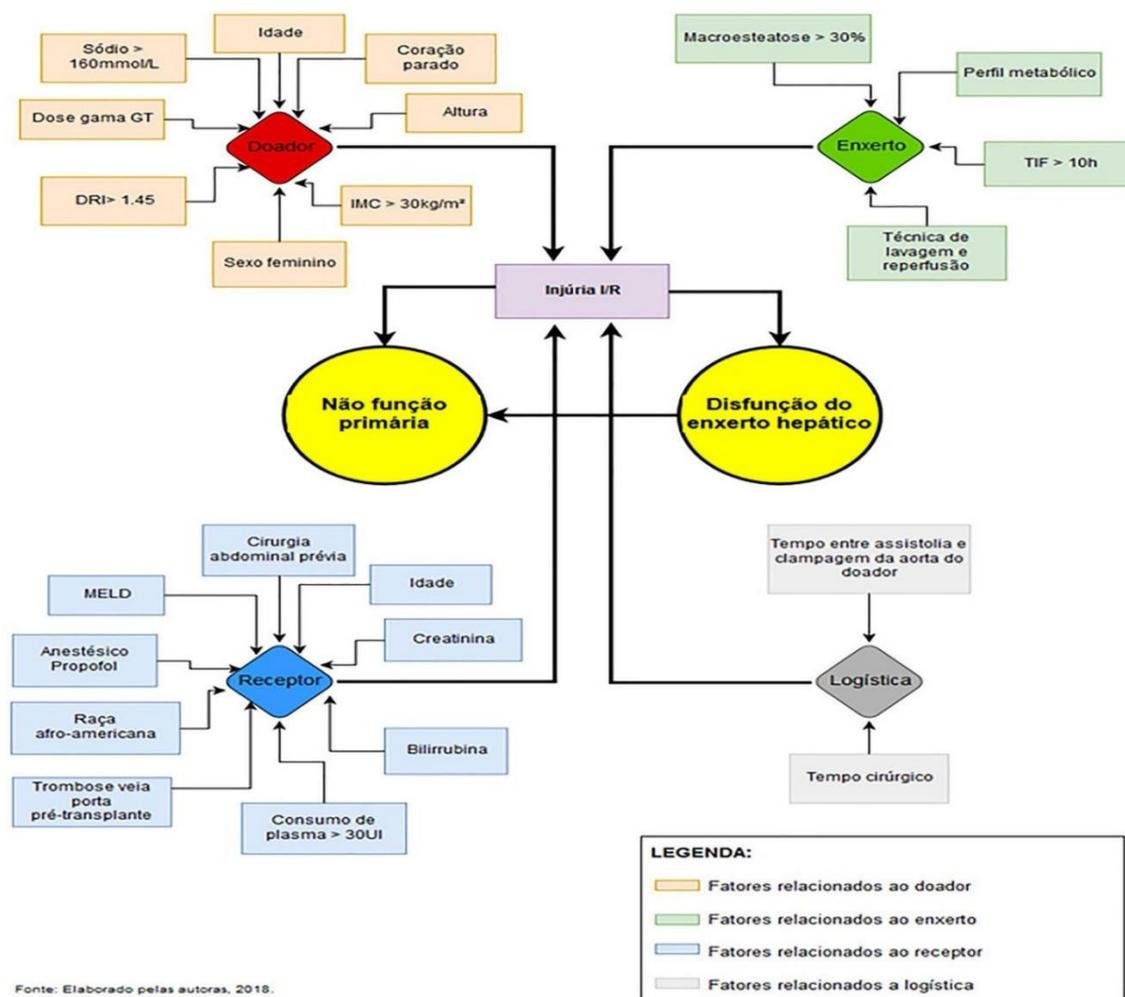
Dois estudos evidenciaram como risco, o tempo cirúrgico total e o tempo entre a assistolia e clampagem da aorta do doador, quando se utiliza do doador em parada cardiorrespiratória (PCR) (MAGGI et al., 2014; TANER et al., 2012). Um estudo feito por Taner e colaboradores comparando enxertos de doadores 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 NFP (TANER et al., 2012).

A técnica de lavagem e reperfusão do enxerto hepático também foi identificada como de risco para a função do enxerto (FUKAZAWA et al., 2013). Dois métodos foram comparados:

infusão de cristalóide com lavagem retrógrada através veia porta do doador e infusão de 250-500 ml 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% (CHU et al., 2015; ANDERT et al., 2016).

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 sobre disfunção e não função primária do enxerto hepático e os fatores de risco associados



Fonte: SALVIANO et al., 2019.

4.6 SOBREVIDA DO PACIENTE TRANSPLANTADO DE FÍGADO

No Brasil há uma variação considerável nas taxas de sobrevida de pacientes submetidos ao transplante hepático, conforme estudos de diferentes regiões ou centros transplantadores do país. Um dos maiores estudos foi feito na base de dados do DATASUS, quando foram analisados dados de 7.345 transplantes hepáticos realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), entre os anos 2001 a 2011 (QUEIROZ et al., 2016).

A partir desse estudo evidenciou-se que, a probabilidade de um paciente adulto que realizou transplante de fígado sobreviver ao primeiro ano pós-transplante hepático é de 70,75%, decrescendo para 64,13% em 3 anos pós-transplante e para 60,56% em 5 anos (QUEIROZ et al., 2016).

Em outros estudos realizados nas regiões sudeste e nordeste diferentes taxas de sobrevida foram observadas. Em Recife, BATISTA e colaboradores identificaram uma sobrevida de 85,1% em 3 meses, 79,3% em 6 meses, 71,1% em 2 anos. Em São Paulo, SALVALAGGIO e colaboradores comparando a sobrevida antes e após a utilização do critério MELD encontraram sobrevida de 70,1% em 1 ano e 64,8% em 3 anos e de 68,4% em 1 ano e 64,4% em 3 anos, respectivamente. BOIN e colaboradores em Campinas avaliaram sobrevida em candidatos com MELD igual ou maior que 25 (maior gravidade), e identificaram taxas de 39,1% em 1 ano; 29,8% em 5 anos e, 22,4% em 10 anos. Encontraram também que para pacientes com MELD menor que 25 (menos graves) a sobrevida foi de 68,9% em 1 ano, 50,4% em 5 anos e, 41,5% em 10 anos (BOIN et al., 2008; BATISTA et al., 2012; SALVALAGGIO et al, 2012).

E, ainda, o Registro Brasileiro de Transplantes de 2019 mostra uma taxa de sobrevida em um ano de 74% (ABTO/RBT, 2019). Nos países europeus e nos EUA, a sobrevida global, no mesmo período é cerca de 83 e 90%, respectivamente (JOCHMANS, 2017; ADAM et al., 2018; OPTN/SRTR 2018).

5. MÉTODO

5.1. TIPO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, descritivo e analítico, tipo coorte histórica, que foi conduzido com um grupo de indivíduos que possuem características comuns e em que o desfecho é observado ao longo do tempo. O mesmo consiste no seguimento de forma a produzir medidas de incidência, de risco e de sobrevida (FLETCHER, 2006).

5.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no HC-UFMG/EBSERH, em Belo Horizonte, Brasil, que é de grande porte, com capacidade instalada e operacional de aproximadamente 562 leitos, cuja clientela é 100% proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS). É referência na atenção de média e alta complexidade para a população do município de Belo Horizonte e do Estado de Minas Gerais. Na instituição realiza-se o transplante renal desde 1966, quando foi inaugurada a UTI. Esta conta atualmente para o cuidado intensivo com 62 leitos adultos e pediátricos. A equipe de saúde é composta por médicos, fisioterapeutas e enfermeiros intensivistas, que prestam o cuidado direto e integral aos pacientes. A instituição dispõe de centro cirúrgico geral com 26 salas e uma UITx, que é mista e atende aos pacientes de transplante clínico, ou seja: o de células tronco hematopoiéticas e os cirúrgicos (de pulmão, coração, fígado, pâncreas e de rim).

A UITx foi inaugurada em 1995, possui 17 leitos e uma equipe de enfermeiros especialistas em transplante que fazem o cuidado direto e integral aos pacientes, após a permanência deles na UTI, até a alta hospitalar. Em caso de pacientes com complicações pós transplante, que demandam readmissão hospitalar, a instituição dispõe de mais onze leitos, em outra unidade de internação. O HC UFMG também conta em sua estrutura, com o Ambulatório de transplantes, que é a porta de entrada da clientela para o procedimento e é onde ocorre o *follow-up* contínuo após o procedimento. O transplante de córnea-esclera é realizado em um dos sete anexos do complexo hospitalar. Este é especializado em oftalmologia (EBSERH, 2013).

5.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo foi constituída por todos os prontuários de pacientes adultos submetidos a transplante hepático na instituição, no período de 2012 a 2018. Foram realizados 257 transplantes nesse período (população) e a amostra constou de 180 prontuários de pacientes transplantados.

5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os prontuários de pacientes que foram submetidos ao transplante hepático de doador falecido, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2018. Os pacientes que foram retransplantados foram incluídos como novo caso.

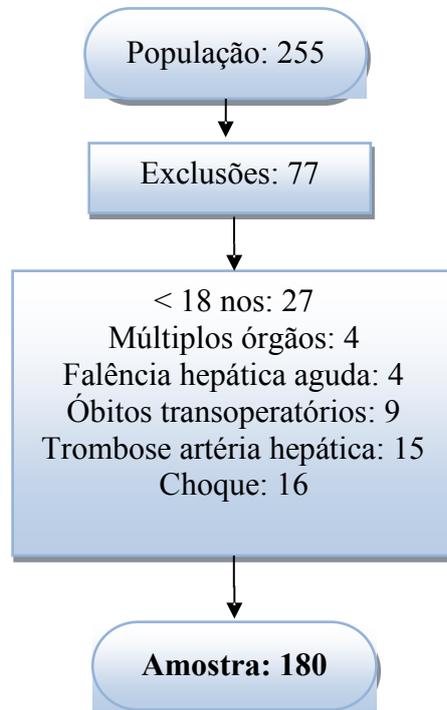
5.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os prontuários dos pacientes menores de 18 anos, de múltiplos órgãos, daqueles cuja cirurgia ocorreu em outro hospital, dos que faleceram no período perioperatório, ou antes da admissão na UTI.

Optou-se pela exclusão de prontuários de quatro pacientes, cuja indicação ao transplante foi por Falência Hepática Aguda (FHA). Esta decisão foi necessária, por serem estes pacientes considerados mundialmente como sendo de gravidade extrema, com alta incidência de óbito em qualquer serviço. Inferiu-se que eles poderiam trazer um viés negativo nos resultados das análises propostas, representando dados considerados como clinicamente infundados (O'GRADY, 2015).

Os receptores que evoluíram com Trombose de Artéria Hepática (TAH) ou Choque foram também excluídos, por se tratarem de desfechos considerados diferentes daqueles de interesse para o presente estudo. Na FIGURA 3 está apresentado o fluxograma da população, exclusões e amostra.

Figura 3 - Fluxograma da população, exclusões e amostra



Fonte: Dados da pesquisa

5.6. ASPECTOS ÉTICOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO

O estudo cumpriu os critérios estabelecidos pela Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais foi registrada sob o parecer número: 2.223.169. CAAE – 70874517.9.0000.5149 (ANEXO 1). O estudo foi também aprovado pela Gerência de Ensino e Pesquisa da Rede FHEMIG, instituição parceira, por sediar a Central Estadual de Transplantes (CET) de Minas Gerais, que é ligada ao SNT do Ministério da Saúde, por meio do parecer técnico número: 210/2019.

5.7. PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no período de abril de 2018 a setembro de 2019, exclusivamente pela pesquisadora, em prontuários físicos dos pacientes submetidos ao

transplante hepático, no HC-UFGM/EBSERH, no período entre 1º janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2018. Também foi utilizado o banco de dados do Software de Gestão em Transplantes Zeus®, de propriedade desta instituição, com ajuda de um bolsista de iniciação científica capacitado. Esse corte temporal foi definido uma vez que neste período se poderia contar com a existência deste banco de dados eletrônicos da instituição. Para obtenção dos resultados dos exames laboratoriais contou-se com técnicos de informática do Laboratório e outro bolsista. E, ainda, para o cálculo do DRI foram necessários completar dados do doador, encontrados para 100% da amostra, no banco de dados do SNT, por meio da Central Estadual de Transplantes de Minas Gerais, em Belo Horizonte.

Verificou-se alta taxa de recuperação de dados. Contudo falhas foram identificadas nos registros como inexistência dos seguintes dados sobre o **receptor**: cor de duas pessoas; o MELD de um paciente; o tempo cirúrgico de onze; a infusão de plaquetas de um caso. Sobre o **doador** não foram identificados: o nível sérico do sódio de três pacientes; da GGT de vinte e sete pacientes. Sobre o **enxerto** não haviam informações para o cálculo do TIQ de trinta e nove pacientes e para o Tempo de Isquemia Arterial (TIA), de dezesseis. Para o cálculo do DRI todos as informações foram recuperadas e para o cálculo do BAR faltaram dados de apenas três transplantes. Ressalta-se que a ausência desses dados foi devida, em parte, ao extravio de dois prontuários físicos e a queima acidental de quinze deles, no local de guarda de documentos inativos da instituição.

5.8. INSTRUMENTO DE COLETA DOS DADOS

Foi elaborado um instrumento de coleta dos dados do prontuário dos pacientes que, além das informações demográficas e epidemiológicas do receptor e do doador continha os fatores de risco da disfunção e da não função primária do enxerto, de acordo com os critérios usados para cálculo dos índices DRI e BAR e outros identificados em revisão da literatura (APÊNDICE 1). A aplicação do instrumento foi precedida por um teste piloto em 10 prontuários de pacientes que se submeteram ao transplante hepático, maiores de 18 anos, para refinamento e adequações do mesmo, fora do período de coleta.

Adequações no instrumento foram feitas e são relacionadas aos dados de resultados dos exames laboratoriais, com indicação se eram pré ou pós-operatórios. Para o cálculo do score MELD foram utilizados os resultados dos exames até 3 meses antes do transplante. Os níveis séricos da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total

(BT) e RNI do receptor foram incluídos de forma a possibilitar a definição da ocorrência e do tempo em que ocorreu a DPE, no período pós transplante. Foram adicionados campos para a série do 1º ao 7º DPO, o período de acompanhamento. Acrescentados também campos para dados específicos do receptor como sexo, tempo cirúrgico, ocorrência e data do óbito, no período do follow-up. Foram retirados somente os campos para dados indisponíveis nos bancos pesquisados, como o IMC e a esteatose hepática do doador.

5.9. VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram consideradas, neste estudo, as variáveis de desfecho: a DPE e a NFP do enxerto hepático, com base no conceito identificado na literatura, a saber:

- 1) DPE: presença de bilirrubina $\geq 10\text{mg/dl}$ ou RNI $\geq 1,6$ ou aminotransferases >2000 UI/L nos primeiros sete dias pós-operatórios.
- 2) NFP: ausência de função do enxerto, até o 7º dia pós-operatório (DPO), caracterizada por grave coagulopatia ou fibrinólise, persistência de acidose, hiperpotassemia com oligúria ou anúria, hipoglicemia, ausência de produção de bile e de despertar, além da instabilidade hemodinâmica do paciente, cuja causa não foi por Trombose de Artéria Hepática (TAH), Choque hemorrágico ou cardiogênico. Nessa condição todos os pacientes que faleceram e ou receberam um retransplante foram categorizados como NFP.

As variáveis de exposição relativas ao **doador** foram: o DRI, a idade, o sexo, a causa da morte encefálica, o nível sérico da GGT, da AST, da ALT e do sódio.

Para o cálculo do DRI foram usadas informações do doador, conforme os critérios validados pelo seu autor, a saber: idade, altura, raça, causa da morte e o fato de ser um *split liver*. Em relação à raça convencionou-se, para fins do presente estudo apenas duas categorias: brancos e afrodescendentes, para todos os pardos e negros da população estudada (FENGet al., 2006).

As variáveis do **receptor** analisadas foram: o escore MELD, a idade, sexo (análise descritiva) e o IMC $\leq 29,5$ e ≥ 30 , considerando este último, o referencial para obesidade, de acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (ANS, 2017). Também foram consideradas, a doença de base que indicou o transplante, exceto a falência hepática aguda, hemotransfusões recebidas no transoperatório (hemácias, plaquetas e plasma fresco

congelado), o tempo cirúrgico, os maiores valores, até o 7º DPO, da AST, da ALT, da BT, do RNI e da creatinina. Quanto às variáveis do **enxerto** (que são também da logística do transplante) analisadas, a origem foi categorizada como: **local**, se proveniente da Grande Belo Horizonte; **regional**, se proveniente do estado de Minas Gerais e **nacional**, se proveniente de outros estados do Brasil.

Também foram analisados, o tempo de isquemia fria (TIF), que foi contado do momento da clampagem da aorta do doador até a reperfusão portal do enxerto, no receptor; o tempo de isquemia quente (TIQ), contado do início da anastomose da veia cava até o início da reperfusão do enxerto e o tempo de isquemia arterial (TIA), contado do início da desclampagem da artéria aorta até a reperfusão do enxerto. Considerou-se ainda, o BAR, como variável independente, que utiliza dados do doador, do enxerto e do receptor para análise de risco para DPE e NFP.

Foram também relacionados outros fatores de risco não contemplados nos índices de risco validados internacionalmente, a saber: além do TIQ e o do TIA do enxerto; o tempo cirúrgico do receptor (TCR), contado do início ao término da cirurgia do receptor, os níveis de sódio, da AST, da ALT e da GGT do doador e nível sérico da creatinina, além do consumo de hemocomponentes e o IMC do receptor. No QUADRO 3 estão a classificação e as categorias de todas as variáveis analisadas.

Quadro 3 – Fatores de Risco Avaliados

Variáveis	Categorias
DO RECEPTOR	
Idade (anos)	-
Sexo	0, se masculino; 1, se feminino
Cor	0, se parda; 1, se branca; 2, se preta (IBGE, 2010; SABOIA e PETRUCELLI, 2013)
Creatinina	-
<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>	-
Índice de Massa Corporal	0, se menor ou igual a 29,9 kg/m ² ; 1, se maior ou igual a 30 kg/m ²
Plaquetas no transoperatório	-
Hemácias no transoperatório	-
Indicação do transplante: Doença alcoólica, Doença metabólica, Hepatite viral, Desordem colestática, Doença vascular e Tumor (separadamente)	0, se não; 1, se sim
DO RECEPTOR	
Plasma Fresco Congelado no transoperatório	0, se menor ou igual a 30 U; 1, se maior que 30 U
Tempo Cirúrgico	0, se menor ou igual a 5 horas; 1, se entre 5 horas e um minuto e 7 horas e 59 minutos; 2, se igual ou acima de 8 horas
DO DOADOR	
Idade (anos)	-
Sexo	0, se masculino; 1, se feminino
Gamaglutamiltransferase	-
Aspartato aminotransferase	-
Alanina aminotransferase	-
Índice do risco do doador - DRI	-
Índice de equilíbrio - BAR	-
Causa da morte	0, se AVC; 2; se TCE; 3, se outras
Sódio	0, se menor ou igual a 160 mmol/l; 1, se maior que 160 mmol/l
DO ENXERTO	
Origem	0, se local; 1, se regional; 2, se nacional
Tempo de Isquemia Fria	0, se menor ou igual a 10 horas; 1, se maior que 10 horas
Tempo de Isquemia Quente	0, se menor ou igual a 60 minutos; 1, se maior 60 minutos
Tempo de Isquemia Arterial	0, se menor ou igual a 40 minutos; 1, se maior que 40 minutos

*LEGENDA: DRI - *Donor Risk Index*; BAR – *Balance of Risk*; AVC: Acidente vascular cerebral; TCE: Traumatismo crânio encefálico.

Quanto à presença das variáveis de desfecho: DPE e NFP foram categorizadas com 0, se não; 1, se sim.

5.10. ANÁLISE DOS DADOS

O banco de dados foi construído no *Microsoft Office Excel* Versão 2016. A amostra considerada para análise foi de 180 pacientes transplantados de fígado. As variáveis foram comparadas em relação às variáveis de desfecho DPE e NFP.

As análises descritiva, bivariada e multivariada foram feitas nos programas R 3.2.5, *Minitab Statistical Software* versão 14 e *Predictive Analytics Software (PASW) Statistics* 18. Foi considerado o nível de significância de 5%.

5.10.1 Análise descritiva

Na análise descritiva, utilizou-se frequências absolutas e relativas para as características qualitativas, medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas (TRIOLA, 2005).

5.10.2 Análise bivariada

A análise bivariada das características qualitativas foi realizada empregando o método de Kaplan-Meier associado aos resultados do teste *Log-rank*, para avaliar se as curvas de sobrevivência diferiam entre si. Para as características quantitativas foi utilizado o modelo de regressão de Cox, com cada uma isoladamente (KAPLAN & MEIER, 1958).

Foram considerados desfechos a ocorrência da DPE e da NFP e a censura foi definida como não as apresentar. Para os pacientes com um desses eventos o tempo considerado foi o dia que eles ocorreram, já para os sem os mesmos, o tempo considerado foi o tempo máximo de acompanhamento, sendo o limite superior de sete dias.

5.10.3 Análise multivariada

O modelo de regressão de Cox foi empregado na análise multivariada. Participaram do processo de seleção de covariáveis para ajuste do modelo final, as características que na análise

bivariada apresentaram valores-p inferiores a 0,25. A modelagem para DPE foi realizada a partir do processo de seleção *Backward*, em que as características do modelo inicial são retiradas do modelo até que restem apenas aquelas com significância estatística (valor-p \leq 0,05). A adequação do modelo foi avaliada a partir da análise dos testes de proporcionalidade dos riscos, incluindo o *Hazard ratio* (HR) (COLOSIMO & GIOLO, 2006).

5.10.4 Análise de sobrevida

Para a avaliação do tempo de sobrevida foi confeccionada a curva de sobrevivência e foram analisadas as estimativas da função de sobrevivência (S(t)) e seus respectivos intervalos com 95% de confiança obtidos por meio do estimador Kaplan-Meier.

Foram avaliadas as probabilidades de sobrevivência aos 3, 6 e 12 meses no geral e para as categorias da DPE, NFP, DRI (igual ou menor que 1,45 e maior que 1,45) e BAR (categorizada em menor ou igual a 18 e maior que 18).

As comparações entre o óbito e a DPE, NFP, DRI e BAR foram realizadas a partir do teste *Log-rank*. Nos casos com significância estatística, a associação foi quantificada a partir do ajuste do modelo de Cox.

6. RESULTADOS

Compuseram os resultados do presente estudo 72 informações de cada um dos 180 pacientes incluídos na amostra, além do cálculo de três índices de risco (MELD, DRI e BAR) e os dados dos dois desfechos (DPE e NFP).

Os resultados incluem as incidências da disfunção e da não função primária do enxerto hepático, fatores de risco da disfunção e da não função primária de enxerto hepático, o modelo preditivo para DPE e NFP e a sobrevida dos pacientes pós transplante hepático.

6.1. INCIDÊNCIAS DA DISFUNÇÃO E DA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO HEPÁTICO

Dos 180 pacientes analisados 66 (36,7%) tiveram evolução clínica normal. A DPE ocorreu em 104 (57,8%) e a NFP ocorreu em 10 (5,5%) casos dos transplantes realizados.

6.2. FATORES DE RISCO DA DISFUNÇÃO E DA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DE ENXERTO HEPÁTICO

A descrição das variáveis de desfecho e de exposição para o risco da DPE e da NFP do enxerto hepático, avaliadas na população estudada está apresentada nas TABELAS 1 e 2. As porcentagens e cálculos foram feitos usando os dados válidos, ou seja, para a cor, 178; para o MELD, 179; para o TCR, 169; para as plaquetas, 179; para o TIQ, 141; para o TIA, 164; para o sódio, 177; para a GGT, 153 e para o BAR, 177 transplantes, respectivamente.

Tabela 1 – Descrição dos fatores de risco qualitativos avaliados e variáveis de desfecho

Variáveis	Descrição	
	N	%
Cor do receptor		
Branca	75	42,1
Parda	57	32,0
Preta	46	25,9
Sexo (masculino)	128	71,1
Indicação do transplante		
Doença alcoólica	57	31,7
Doença metabólica	47	26,1
Hepatite viral	47	26,1
Desordem colestática	32	17,8
Doença vascular	5	2,8
Tumor	40	22,2
Plasma Fresco Congelado (> 30 U)	5	2,8
IMC (≥ 30 kg/m ²)	7	3,9
Sexo do doador (feminino)	71	39,4
Origem do enxerto		
Local	68	37,8
Regional	102	56,7
Nacional	10	5,5
Causa da morte do doador		
AVC	86	47,8
TCE	77	42,8
Outras	17	9,4
Sódio doador (> 160 mmol/l)	33	18,6
Tempos cirúrgicos		
TIF (> 10 horas)	58	32,2
TIQ (> 60 minutos)	14	9,9
TIA (> 40 minutos)	105	64,0
Tempo cirúrgico do receptor (horas)		
≤ 5 h	51	30,2
Entre 5 h 1' e 7 h 59'	95	56,2
≥ 8 h	23	13,6
Evolução (normal)	66	36,7
Variáveis resposta		
DPE	104	57,8
NFP	10	5,5

LEGENDA: AVC: Acidente Vascular Cerebral; IMC: Índice de Massa Corporal; TCE: Traumatismo Crânio Encefálico; TIA: Tempo de Isquemia Arterial; TIF: Tempo de Isquemia Fria; TIQ: Tempo de Isquemia Quente; DPE: Disfunção primária do enxerto; NFP: Não função primária

Tabela 2 – Descrição dos fatores de risco avaliados: variáveis de exposição

Variáveis	Média ± DP	Mediana
Idade do receptor (anos)	[52,1 ± 12,6]	55,0
MELD	[23 ± 8,0]	24
Hemácias (ml)	[927 ± 981,1]	600
Plaqueta (U)	[4 ± 4,8]	1
Creatinina (mg/dl)	[1,35 ± 0,72]	1,00
Tempo cirúrgico do receptor (horas)	[6,1 ± 1,5]	6
Idade do doador (anos)	[37,6 ± 14,5]	39,2
GGT doador (UI/L)	[77 ± 106,1]	41
<i>Donor Risk Index</i> (DRI)	[1,476 ± 0,300]	1,426
<i>Balance of Risk</i> (BAR)	[10 ± 4,7]	9
AST do doador	[77,20 ± 68,52]	56,00
ALT do doador	[60,42 ± 54,69]	41,50

LEGENDA: AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase, BAR: *Balance of Risk*; DP: Desvio-Padrão; DRI: *Donor Risk Index*; GGT: Gamaglutamiltransferase; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

6.2.1. Variáveis do receptor

Portanto, nota-se que, do total dos transplantes estudados, a maioria dos receptores de fígado eram homens (71,1%), com idade média, 52,1 anos. Embora a cor branca foi predominante entre eles (42,1%), os pardos e pretos tiveram alta incidência na amostra, com 32,0% e 25,9%, respectivamente. Entre os 184 casos foram identificados mais de um diagnóstico por paciente e a indicação ao transplante predominante foi a doença alcoólica 57 (31,7%), seguida pela doença metabólica e a hepatite viral 47 (26,1%), tumor 40 (22,2%), desordem colestática 32 (17,8%) e doença vascular 5 (2,8%). O escore MELD foi de 23, em média e o IMC ≥ 30 kg/m² foi identificado em 7 (3,9%) pacientes. Durante o transplante, 5 (2,8%) pacientes receberam mais de 30 U de PFC; 927 ml hemácias e 4U de plaquetas, em média. O TCR foi em média, de 6,1 horas e o nível sérico médio de creatinina foi de 1,35mg/dl.

6.2.2. Variáveis do doador

Quanto aos doadores, a idade média foi de 37,6 anos e 39,4% era do sexo feminino. A causa da morte encefálica predominante foi por AVC, 47,8% casos; seguida por TCE, 42,8% e por outras causas, 9,4%. A dosagem sérica média de GGT foi de 77 UI/L, de sódio foi superior

a 160 mmol/l em 33 (18,6%) casos. As aminotransferases médias do doador foram: AST, 77,20 UI/L e a ALT, 60,42. O escore do DRI médio foi 1,476.

6.2.3. Variáveis do enxerto

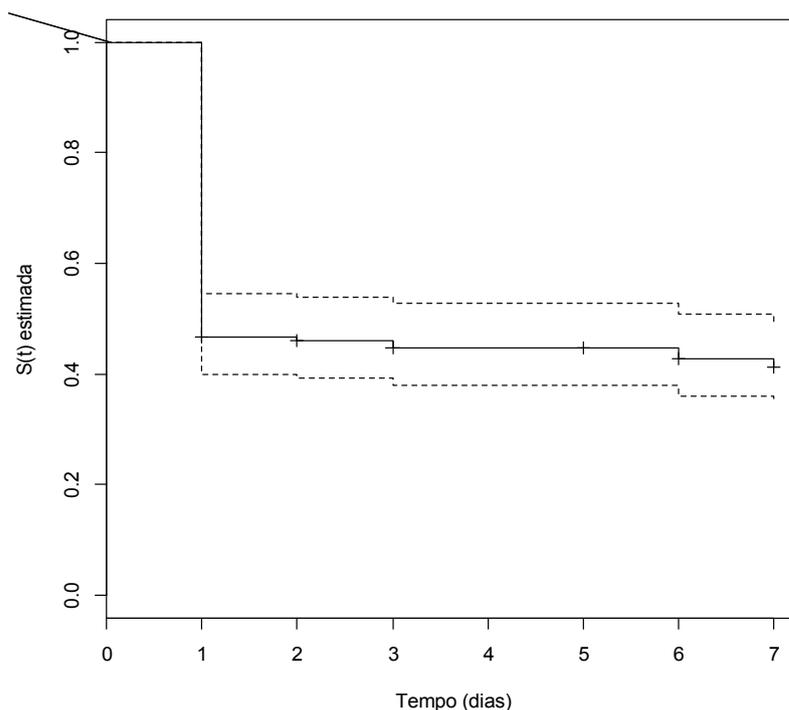
Quanto às variáveis do enxerto, predominou a origem regional (interior do Estado de Minas Gerais), 56,7%; seguida pela local (região Metropolitana de Grande Belo Horizonte), 37,8% e nacional (de outros estados brasileiros), 5,5%. O TIF foi superior a 10 horas, em 32,2% dos transplantes, o TIQ foi superior a 60 minutos em 9,9% e o TIA foi superior a 40 minutos em 64,0%. As maiores incidências do tempo cirúrgico do receptor ocorreram entre 5 horas e 1 minuto e 7 horas e 59 minutos (56,2%).

O escore do Equilíbrio do Risco (BAR) foi, em média de 10.

6.2.4. Fatores de risco associados à disfunção precoce do enxerto

A curva do tempo de acompanhamento até a ocorrência de DPE é apresentada na FIGURA 4. A linha contínua indica a curva de casos sem DPE, as duas linhas pontilhadas são os respectivos limites do intervalo a 95% de confiança, os “degraus” são as ocorrências de DPE e os traços perpendiculares à linha contínua são as censuras (casos que não tiveram DPE nos dias acompanhados).

Figura 4: Curva de casos sem DPE em relação ao tempo até DPE ou perda de acompanhamento



Na TABELA 3 são apresentadas as estimativas da função de sobrevivência (S(t)) e seus respectivos intervalos com 95% de confiança obtidos por meio do estimador Kaplan-Meier para DPE.

Tabela 3 – Estimativas obtidas por meio do estimador Kaplan-Meier para DPE

Tempo (DPO)	Casos em risco	Eventos	Sem DPE	EP	IC_{95%}
1	180	96	46,7	0,04	[39,9 - 54,6]
2	75	1	46,0	0,04	[39,3 - 53,9]
3	73	2	44,8	0,04	[38,0 - 52,7]
6	69	3	42,8	0,04	[36,1 - 50,8]
7	57	2	41,3	0,04	[34,6 - 49,4]

*LEGENDA: DPO: Dia pós operatório; DPE: Disfunção precoce do enxerto; EP: Erro-padrão; IC_{95%}: Intervalo com 95% de confiança.

Na análise bivariada para DPE foram indicadas a compor o modelo multivariado inicial (valor-p \leq 0,25) as variáveis de exposição do **receptor**: diagnósticos de Hepatite viral e desordem colestática, o IMC, a demanda de plaquetas e de PFC; as do **doador**: o sexo, a idade e o DRI; e do **enxerto**: o TIF e o TIQ (TABELAS 4 e 5).

Destaca-se que se optou por inserir no modelo multivariado inicial o TIF estratificado em > 10 horas e TIQ estratificado em > 60 minutos, uma vez que apresentaram os menores valores-p na análise bivariada.

Tabela 4 – Análise bivariada para disfunção precoce do enxerto: variáveis qualitativas

Variáveis	DPE				Valor-p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Cor					0,695 ¹
Parda	31	30,1	26	34,7	
Branca	47	45,6	28	37,3	
Preta	25	24,3	21	28,0	
Indicação de transplante					
Doença alcoólica	36	34,6	21	27,6	0,295 ¹
Doença metabólica	27	26,0	20	26,3	0,898 ¹
Hepatite viral	21	20,2	26	34,2	0,053 ¹
Desordem colestática	22	21,2	10	13,2	0,166 ¹
Doença vascular	2	1,9	3	4,0	0,464 ¹
Tumor	21	20,2	19	25,0	0,522 ¹
Plasma Fresco Congelado (> 30 U)	4	3,9	1	1,3	0,228 ¹
IMC (≥ 30 kg/m ²)	6	5,8	1	1,3	0,049 ¹
Sexo do doador (feminino)	49	47,1	22	29,0	0,017 ¹
Origem do enxerto					0,363 ¹
Local	38	36,5	30	39,5	
Regional	58	55,8	44	57,9	
Nacional	8	7,7	2	2,6	
Causa da morte do doador					0,521 ¹
AVC	53	51,0	33	43,4	
TCE	40	38,4	37	48,7	
Outras	11	10,6	6	7,9	
Sódio doador (> 160 mmol/l)	19	18,8	14	18,4	0,923 ¹
Tempos cirúrgicos					
TIF (> 10 horas)	40	38,5	18	23,7	0,055 ¹
TIQ (> 60 minutos)	12	13,8	2	3,7	0,039 ¹
TIA (> 40 minutos)	64	37,4	41	59,4	0,362 ¹
Tempo cirúrgico do receptor (horas)					0,763 ¹
≤ 5 h	28	27,7	23	33,8	
Entre 5 h 1' e 7 h 59'	59	58,4	36	53,0	
≥ 8 h	14	13,9	9	13,2	

*LEGENDA: AVC: Acidente Vascular Cerebral; IMC: Índice de Massa Corporal; TCE: Traumatismo Crânio Encefálico; TIA: Tempo de Isquemia Arterial; TIF: Tempo de Isquemia Fria; TIQ: Tempo de Isquemia Quente; 1: *Log-Rank*.

Tabela 5 – Análise bivariada para disfunção precoce do enxerto: variáveis quantitativas

Variáveis	DPE				Valor-p
	Sim		Não		
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Idade do receptor (anos)	[51,8 ± 12,7]	55,6	[52,5 ± 12,4]	54,3	0,686 ²
MELD	[23 ± 8,2]	24	[22 ± 8,0]	24	0,390 ²
Hemácias (ml)	[920 ± 996,5]	600	[936 ± 966,0]	600	0,779 ²
Plaqueta (U)	[3 ± 4,4]	0	[5 ± 5,0]	5	0,070 ²
Creatinina (mg/dl)	[1,32 ± 0,64]	1,01	[1,39 ± 0,83]	1,00	0,555 ²
Idade do doador (anos)	[39,6 ± 14,3]	41,4	[34,9 ± 14,5]	34,8	0,036 ²
Tempo cirúrgico (horas)	[6,1 ± 1,5]	6,0	[6,1 ± 1,6]	5,8	0,945 ²
GGT do doador (UI/L)	[70,1 ± 79,1]	39,3	[86,3 ± 133,7]	41,5	0,393 ²
<i>Donor Risk Index</i> (DRI)	[1,516 ± 0,304]	1,486	[1,422 ± 0,287]	1,348	0,058 ²
<i>Balance of Risk</i> (BAR)	[10 ± 4,6]	10	[9 ± 5,0]	9	0,544 ²
AST do doador	[78,18 ± 73,09]	55,50	[75,87 ± 62,17]	57,50	0,982 ²
ALT do doador	[60,7 ± 57,74]	44,00	[60,05 ± 50,61]	40,50	0,893 ²

*LEGENDA: DP: Desvio-Padrão; GGT: Gamaglutamiltransferase; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; DRI: *Donor Risk Index*; BAR: *Balance of Risk*; 2: Modelo de Cox

A seguir, na TABELA 6 estão apresentados a seleção das variáveis de exposição e o modelo de Cox multivariado ajustado para a DPE.

Tabela 6 - Processo de seleção das variáveis de exposição para o ajuste do modelo de Cox para DPE

Características	Valores-p das etapas do processo de seleção							Modelo
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
Hepatite viral	0,675	0,688	0,681	X	X	X	X	X
Desordem colestática	0,369	0,343	0,348	0,262	X	X	X	X
PFC	0,023	0,019	0,017	0,019	0,022	0,023	0,019	0,019
IMC	0,191	0,187	0,188	0,202	0,260	X	X	X
Sexo do doador	0,230	0,233	0,174	0,176	0,124	0,068	0,023	0,023
TIF (> 10 horas)	0,868	X	X	X	X	X	X	X
TIQ (> 60 minutos)	0,004	0,003	0,003	0,003	0,028	0,002	0,002	0,002
Plaquetas	0,088	0,089	0,087	0,096	0,057	0,061	0,049	0,049
Idade do doador	0,467	0,480	0,202	0,167	0,173	0,156	X	X
DRI	0,805	0,754	X	X	X	X	X	X
Proporcionalidade de riscos								0,507

*LEGENDA: X: Não inserido na etapa. DRI: Donor Risk Index; IMC: Índice de Massa Corporal; PFC: Plasma Fresco Congelado; TIF: Tempo de isquemia fria; TIQ: Tempo de isquemia quente.

A partir da avaliação do teste de riscos proporcionais (valor-p igual a 0,507, superior a 0,05), observa-se que o modelo está adequado. E, na TABELA 7 está a apresentado o modelo de COX ajustado para a DPE.

Tabela 7 – Ajuste do modelo de Cox para DPE

Modelo	Coefficiente	EP	Valor-p	HR	IC _{95%}
Plasma Fresco Congelado					
> 30 U	1,3	0,60	0,030	3,7	[1,1 - 12,1]
≤ 30 U				1,0	
Sexo do doador					
Feminino	0,4	0,22	0,048	1,6	[1,01 - 2,4]
Masculino				1,0	
TIQ					
> 60 minutos	0,8	0,32	0,015	2,2	[1,2 - 4,1]
≤ 60 minutos				1,0	

*LEGENDA: TIQ: Tempo de Isquemia Quente; EP: Erro padrão; HR: *Hazard ratio*; IC_{95%}: Intervalo com 95% de confiança

As figuras 5, 6 e 7 apresentam as curvas do impacto dos fatores de risco: infusão de PFC, do sexo feminino do doador e do TIQ do enxerto, na ocorrência da DPE.

Figura 5 – Curva de ocorrência da DPE pelo método Kaplan-Meier relacionada a infusão de PFC

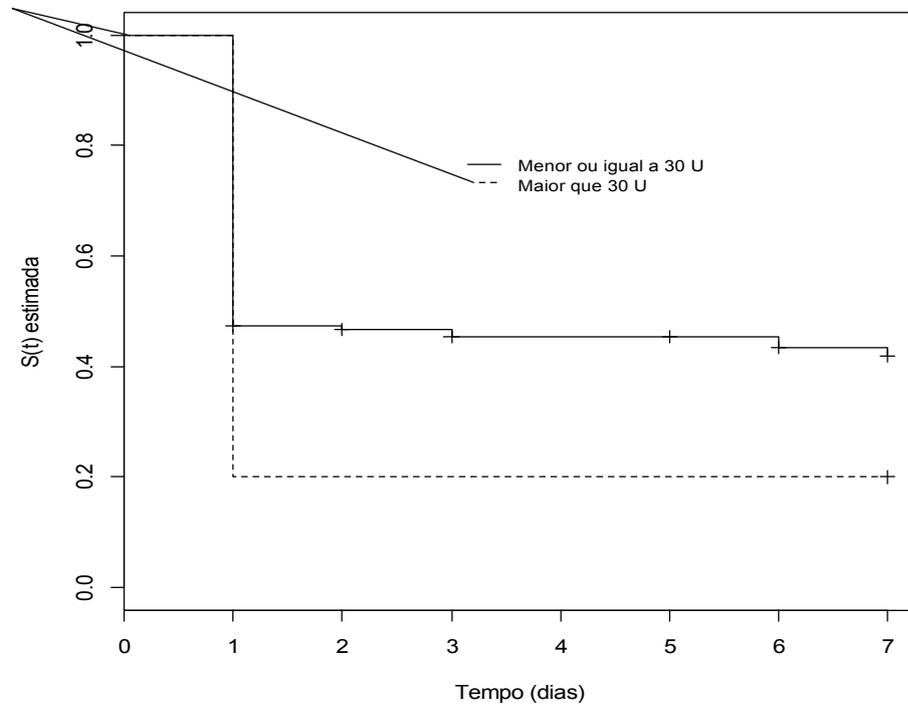


Figura 6 – Curva de ocorrência da DPE pelo método Kaplan-Meier relacionada ao sexo feminino

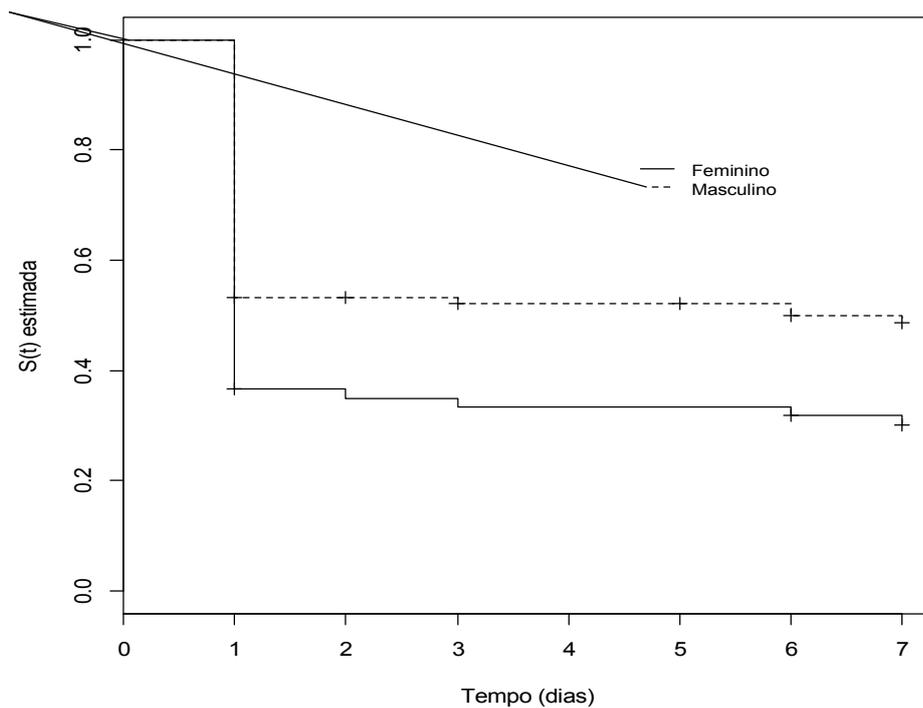
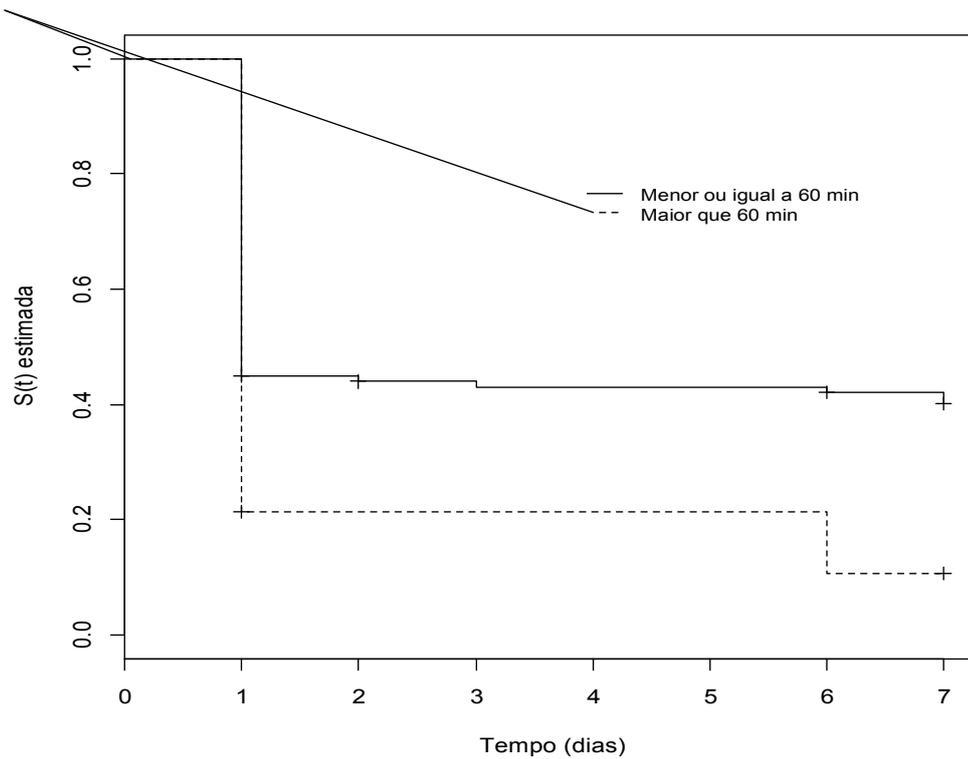


Figura 7 – Curva de ocorrência da DPE pelo método Kaplan-Meier relacionada ao TIQ

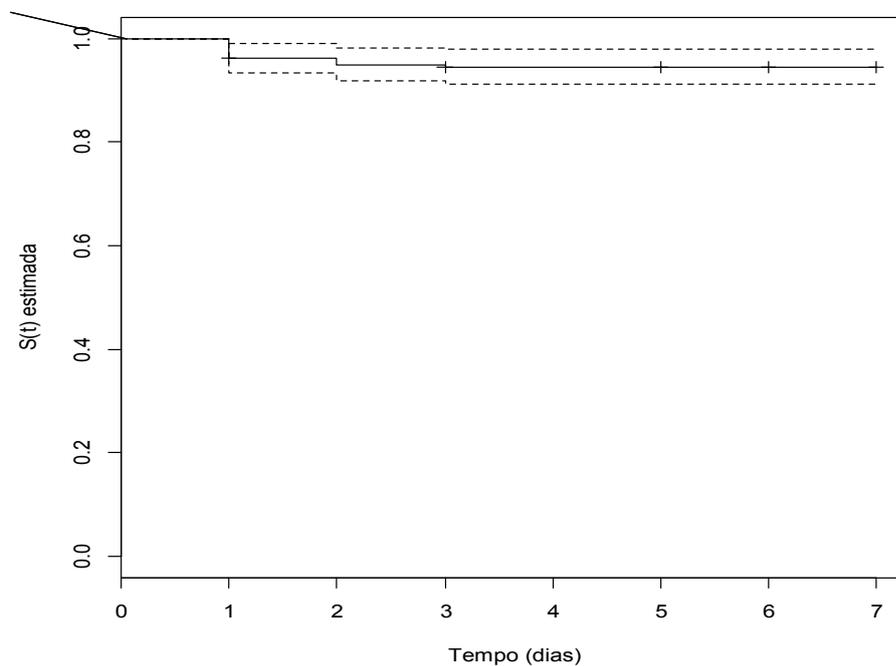


Observa-se que as variáveis de exposição: demanda de PFC do receptor, o sexo do doador e o TIQ do enxerto tiveram melhor significância estatística para o desfecho DPE. Os pacientes que receberam mais do que 30U de PFC têm 3,7 vezes, o risco de apresentar DPE do que aqueles que receberam menos; os receptores cujos doadores são do sexo feminino têm 1,6 vezes, o risco de apresentar DPE em relação aos do sexo oposto; e os pacientes com TIQ superior a 60 minutos têm 2,2 vezes, o risco de apresentar DPE que aqueles com tempo igual ou inferior.

6.2.5. Fatores de risco associados à não função primária do enxerto

A curva do tempo de acompanhamento até a ocorrência de NFP é apresentada na FIGURA 8. A linha contínua indica a curva de casos sem NFP, as duas linhas pontilhadas os respectivos limites do intervalo a 95% de confiança, o “degrau” são as ocorrências de NFP e os traços perpendiculares à linha contínua são as censuras; ou seja, os casos de pacientes que não tiveram NFP nos dias acompanhados.

Figura 8 – Curva de casos sem não função primária em relação ao tempo até não função primária ou perda de acompanhamento



Na TABELA 8 são apresentadas as estimativas da função de sobrevivência ($S(t)$) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança obtidos por meio do estimador Kaplan-Meier para NFP. Observa-se que no primeiro dia pós operatório (DPO), dos 180 casos avaliados, 7 tiveram NFP e até o terceiro DPO, a totalidade dos pacientes (10) com este desfecho já o haviam apresentado.

Tabela 8 – Estimativas obtidas por meio do estimador Kaplan-Meier para NFP

Tempo (DPO)	Casos em risco	Eventos	Sem NFP	EP	IC _{95%}
1	180	7	96,1	0,01	[93,3 - 99,0]
2	171	2	95,0	0,02	[91,8 - 98,2]
3	169	1	94,4	0,02	[91,1 - 97,8]

*LEGENDA: DPO: Dia pós operatório; NFP: Não função primária; EP: Erro-padrão; IC_{95%}: Intervalo com 95% de confiança.

Na análise bivariada para NFP foram indicadas a compor o modelo multivariado inicial (valor- $p \leq 0,25$) as variáveis de exposição do doador: idade e o DRI; do receptor: idade, demanda de hemácias e de plaquetas e o tempo cirúrgico, e do enxerto: o TIF, o TIA, conforme apresentado na TABELA 9 e 10.

Optou-se por inserir no modelo inicial o tempo cirúrgico do doador na forma quantitativa por apresentar menor valor- p . Observou-se que o TIF superior a 10 horas teve um

valor-p igual a 0,214, inferior a 0,25, indica que esta característica é candidata a compor o modelo multivariado inicial.

Tabela 9 – Análise bivariada para não função primária: variáveis qualitativas

Variáveis	NFP				Valor-p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Cor					0,690 ¹
Parda	2	22,2	55	32,5	
Branca	5	55,6	70	41,4	
Preta	2	22,2	44	26,1	
Indicação de transplante					
Doença alcoólica	3	30,0	54	31,8	0,902 ¹
Doença metabólica	3	30,0	44	25,9	0,754 ¹
Hepatite viral	3	30,0	44	25,6	0,779 ¹
Desordem colestática	2	20,0	30	17,7	0,854 ¹
Doença vascular	0	0,0	5	2,9	0,587 ¹
Tumor	3	30,0	37	21,8	0,547 ¹
Plasma Fresco Congelado (> 30 U)	0	0,0	5	2,9	0,587 ¹
IMC (≥ 30 kg/m ²)	1	10,0	6	3,5	0,300 ¹
Sexo do doador (feminino)	3	30,0	68	40,0	0,533 ¹
Origem do enxerto					0,594 ¹
Local	3	30,0	65	38,2	
Regional	7	70,0	95	55,9	
Nacional	0	0,0	10	5,9	
Causa da morte do doador					0,576 ¹
AVC	5	50,0	81	47,7	
TCE	5	50,0	72	42,3	
Outras	0	0,0	17	10,0	
Sódio doador (> 160 mmol/l)	3	30,0	30	18,0	0,322 ¹
Tempos cirúrgicos					
TIF (> 10 horas)	5	50,0	53	31,2	0,214 ¹
TIQ (> 60 minutos)	1	12,5	13	9,8	0,800 ¹
Tempos cirúrgicos					
TIA (> 40 minutos)	4	40,0	101	65,6	0,099 ¹
Tempo cirúrgico do receptor (horas)					0,247 ¹
≤ 5 h	2	20,0	49	30,8	
Entre 5 h 1' e 7 h 59'	5	50,0	90	56,6	
≥ 8 h	3	30,0	20	12,6	

*LEGENDA: AVC: Acidente Vascular Cerebral; IMC: Índice de Massa Corporal; TCE: Traumatismo Crânio Encefálico; TIA: Tempo de Isquemia Arterial; TIF: Tempo de Isquemia Fria; TIQ: Tempo de Isquemia Quente.

Tabela 10 – Análise bivariada para não função primária: variáveis quantitativas

Variáveis	NFP				Valor-p
	Sim		Não		
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Idade do receptor (anos)	[57,8 ± 9,5]	56,9	[51,7 ± 12,7]	54,8	0,151 ²
MELD	[26 ± 10,2]	25,0	[23 ± 8]	24	0,279 ²
Hemácias (ml)	[1500 ± 1086]	1800,0	[893 ± 968]	600	0,0061 ²
Plaqueta (U)	[7 ± 7,8]	5,0	[4 ± 5]	1	0,048 ²
Creatinina (mg/dl)	[1,24 ± 0,42]	1,00	[1,35 ± 0,74]	1,01	0,634 ²
Idade do doador (anos)	[30,6 ± 10,8]	27,4	[38 ± 14,6]	40,0	0,130 ²
Tempo cirúrgico (horas)	[6,8 ± 1,7]	6,5	[6,1 ± 1,5]	5,9	0,154 ²
GGT do doador (UI/L)	[82,2 ± 89,1]	32,5	[76,8 ± 107,2]	42,0	0,879 ²
<i>Donor Risk Index</i> (DRI)	[1,305 ± 0,268]	1,268	[1,486 ± 0,299]	1,433	0,068 ²
<i>Balance of Risk</i> (BAR)	[9 ± 5,8]	9	[10 ± 5]	10	0,536 ²
AST do doador	[57,6 ± 27,5]	60,50	[78,36 ± 70,06]	55,50	0,337 ²
ALT do doador	[52,65 ± 26,34]	45,75	[60,88 ± 55,92]	41,50	0,648 ²

*LEGENDA: 2: Modelo de Cox; DP: Desvio-Padrão; GGT: Gamaglutamiltransferase; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; DRI: *Donor Risk Index*; BAR: *Balance of Risk*.

As etapas para o ajuste do modelo final são apresentadas no APÊNDICE 2. O modelo ajustado é composto pela demanda de infusão de plaquetas.

Para cada unidade de plaqueta infundida a mais, o risco de o paciente ter NFP aumenta em média, 11%, conforme mostra a TABELA 11

Tabela 11 – Ajuste do modelo de Cox para NFP

Modelo	Coefficiente	EP	Valor-p	HR	IC _{95%}
Plaquetas	0,1	0,05	0,048	1,11	[1,001 - 1,241]

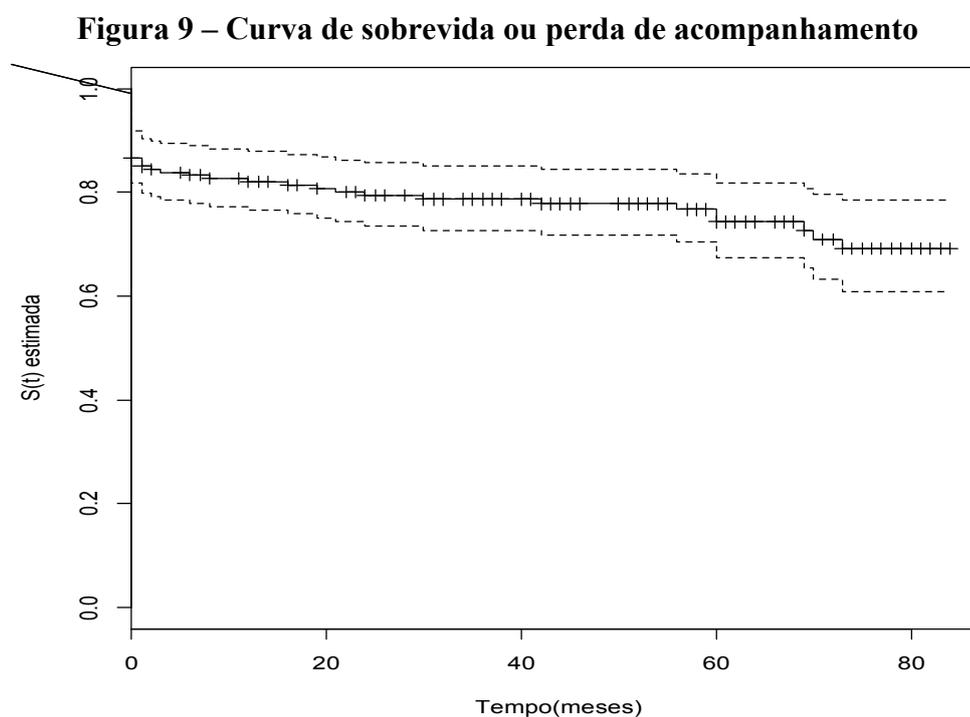
*LEGENDA: NFP: Não função primária; EP: Erro padrão; HR: Hazard ratio; IC_{95%}: Intervalo com 95% de confiança

A partir da avaliação do teste de riscos proporcionais (valor-p igual a 0,736, superior a 0,05), observa-se que o modelo está adequado.

6.3. SOBREVIDA DOS PACIENTES PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

6.3.1. Sobrevida geral

A curva do tempo de acompanhamento até o óbito é apresentada na FIGURA 9. A linha contínua indica a curva de casos de pacientes vivos, as duas linhas pontilhadas os respectivos limites do intervalo a 95% de confiança, os “degraus” são os óbitos e os traços perpendiculares à linha contínua são as censuras (pacientes vivos até o último dia de acompanhamento).



Na TABELA 12 são apresentadas as estimativas da função de sobrevivência ($S(t)$) e seus respectivos intervalos com 95% de confiança obtidos por meio do estimador Kaplan-Meier.

Observou-se uma sobrevida global de 83,9% dos pacientes, em 3 meses; 83,3% em 6 meses, e 82,1% em 12 meses.

Tabela 12 – Estimativas obtidas por meio do estimador Kaplan-Meier para óbito

Tempo (DPO)	Casos em risco	Eventos	Sobrevivência	EP	IC _{95%}
0	180	24	86,7	0,03	[81,8 - 91,8]
1	155	3	85,0	0,03	[79,9 - 90,4]
2	151	1	84,4	0,03	[79,3 - 89,9]
3	147	1	83,9	0,03	[78,6 - 89,4]
6	145	1	83,3	0,03	[78,0 - 88,9]
8	142	1	82,7	0,03	[77,3 - 88,4]
12	135	1	82,1	0,03	[76,6 - 87,9]
16	128	1	81,4	0,03	[75,9 - 87,4]
19	124	1	80,8	0,03	[75,2 - 86,8]
21	121	1	80,1	0,03	[74,4 - 86,3]
24	114	1	79,4	0,03	[73,6 - 85,7]
30	107	1	78,7	0,03	[72,8 - 85,1]
42	90	1	77,8	0,03	[71,7 - 84,4]
56	71	1	76,7	0,03	[70,4 - 83,6]
60	64	2	74,3	0,04	[67,5- 81,8]
69	46	1	72,7	0,04	[65,4 - 80,8]
70	43	1	71,0	0,04	[63,3 - 79,7]
73	39	1	69,2	0,04	[61,0 - 78,5]

*LEGENDA: DPO: Dia pós operatório; DPE: disfunção precoce do enxerto; EP: Erro-padrão; IC_{95%}: Intervalo com 95% de confiança.

6.3.2. Sobrevida comparada com a DPE, a NFP e índices de risco: DRI e BAR

Optou-se por avaliar também, a associação da DPE e da NFP com a ocorrência do óbito e ainda, qual foi o impacto dos escores do DRI e do BAR, na sobrevida dos pacientes, conforme os gráficos são apresentados nas FIGURAS 10 a 13.

Figura 10 – Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado à DPE

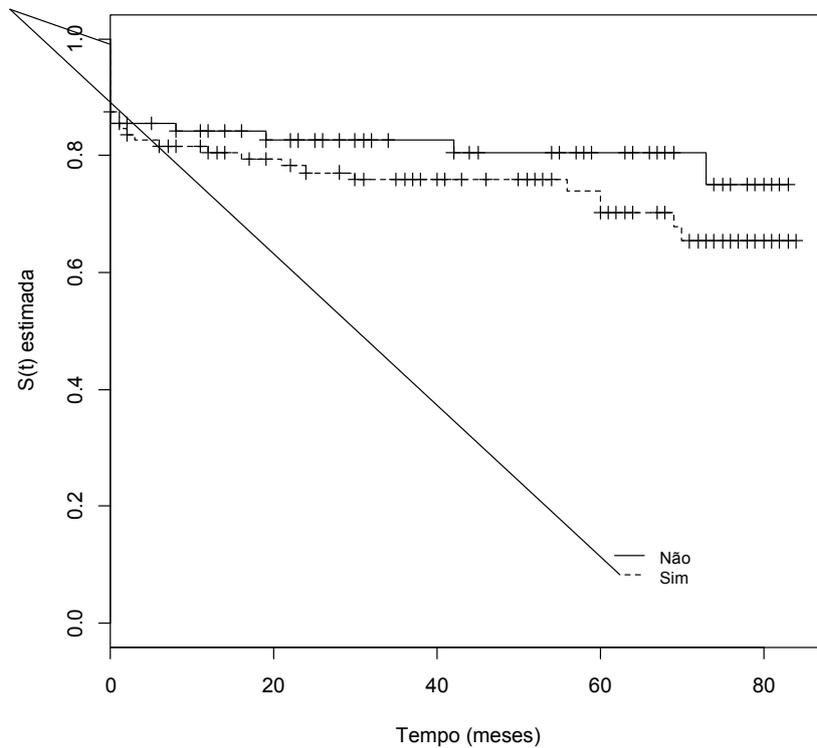


Figura 11 – Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado à NFP

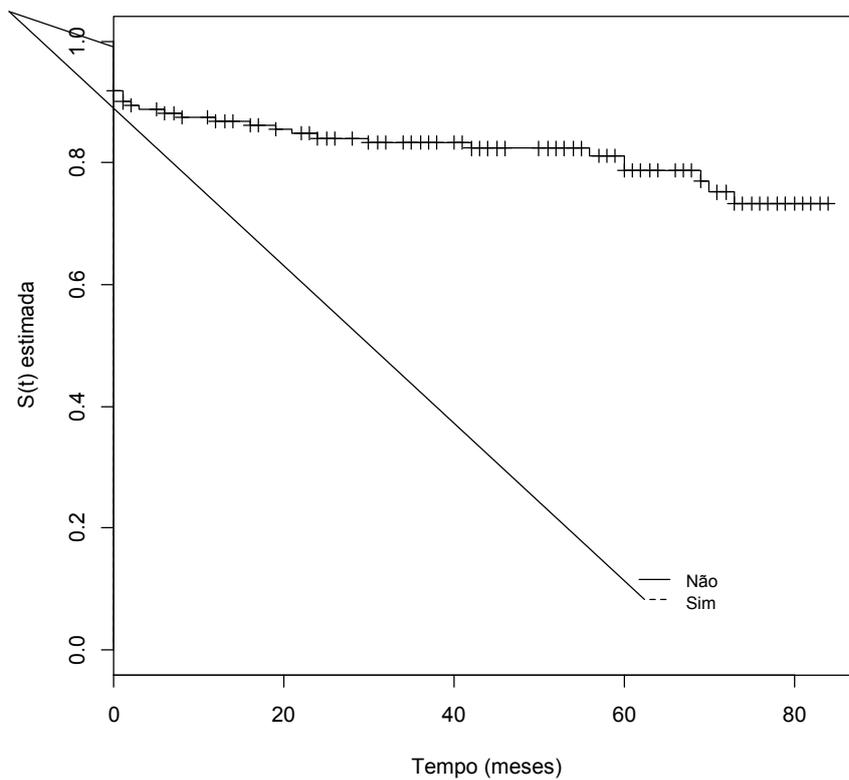


Figura 12 – Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado ao DRI

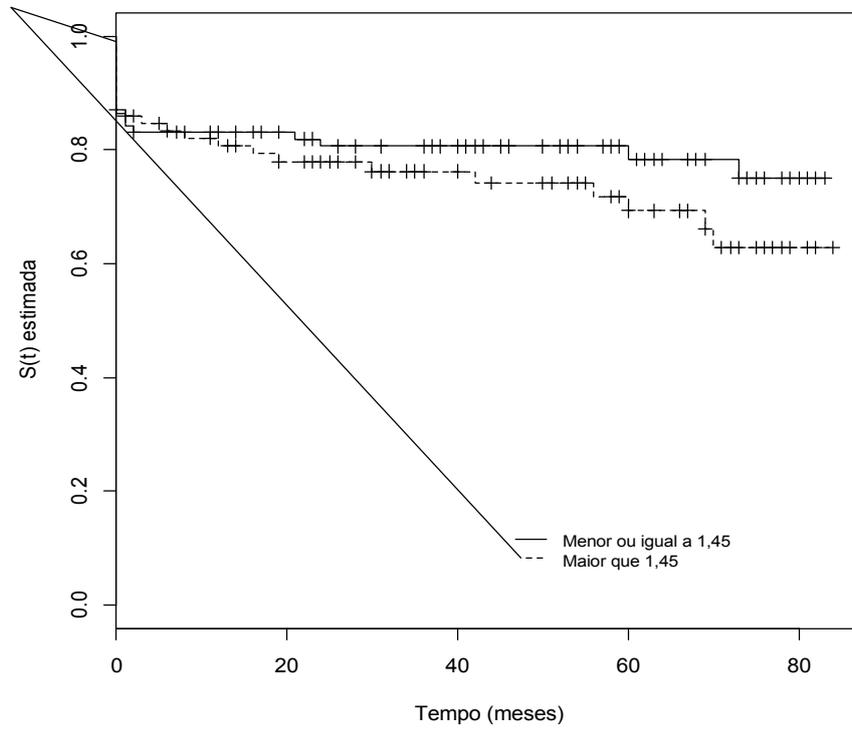
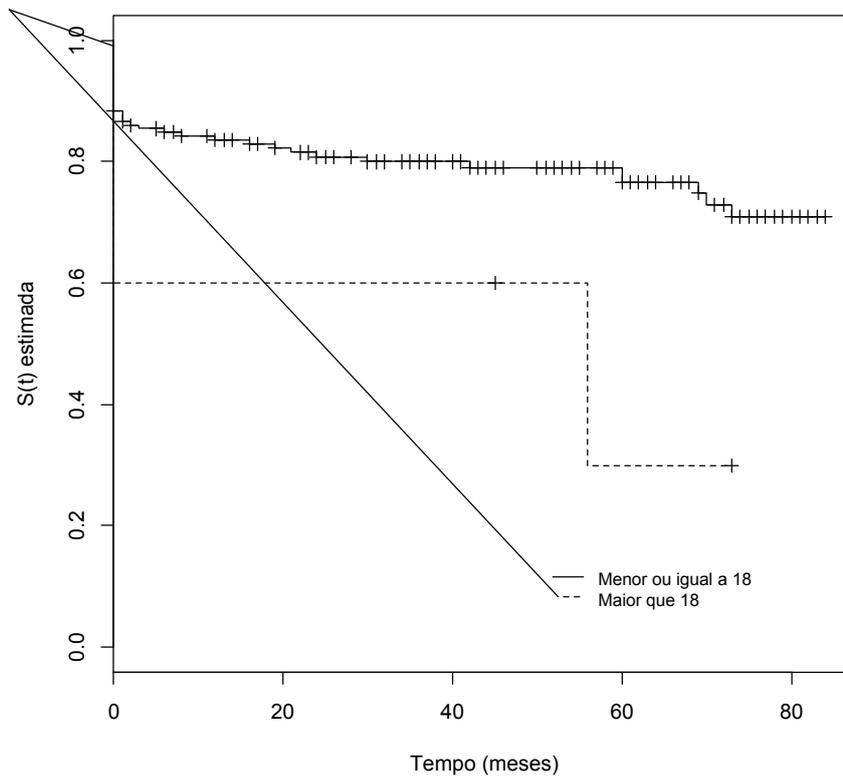


Figura 13 – Curva de sobrevida pelo método Kaplan-Meier relacionado ao BAR



As estimativas da função de sobrevivência dessas características foram estratificadas por categoria e seus respectivos intervalos de 95% de confiança utilizando-se o estimador de Kaplan-Meier (COLOSIMO & GIOLO, 2006).

Sendo assim, a partir da avaliação da tabela e faixas de tempo (TABELA 13) foi verificado que:

- Entre os pacientes com DPE, encontrou-se sobrevida de 82,6% em 3 meses; de 81,6% em 6 meses e de 80,5% em 12 meses.
- Os 10 pacientes com NFP evoluíram para óbito após o transplante.
- Entre os pacientes com $DRI \leq 1,45$, encontrou-se uma sobrevivência de 83,2%, em 3, 6 e 12 meses.
- Entre os pacientes com $DRI > 1,45$, encontrou-se sobrevida de 84,6% em 3 meses; 83,4% em 6 meses e de 80,7% em 12 meses.
- Entre os casos com $BAR \leq 18$, encontrou-se sobrevida de 85,4% em 3 meses; 84,8% em 6 meses e de 83,6% em 12 meses. Entre os casos com $BAR > 18$, observou-se sobrevida de 60,0% nos 3, 6 meses e 12 meses pós transplante. Este é compatível com a proposta de avaliação do risco de equilíbrio; ou seja, um $BAR < 18$ resulta em pior sobrevida.

Tabela 13 – Probabilidade de sobrevivência obtida a partir da avaliação das tabelas de estimativas da função de sobrevivência pelo estimador Kaplan-Meier e faixas de tempo

Tempo (meses)	Probabilidade de sobrevivência									
	DPE		NFP		DRI		BAR			
	%	IC _{95%}	%	IC _{95%}	%	IC _{95%}	%	IC _{95%}		
3	82,6	[75,6 - 90,3]	0,0	-	≤ 1,45	83,2	[76,0 - 91,0]	≤ 18	85,4	[80,3 - 90,9]
					> 1,45	84,6	[77,3 - 92,7]	> 18	60,0	[29,3 - 100,0]
6	81,6	[74,5 - 89,4]	0,0	-	≤ 1,45	83,2	[76,0 - 91,0]	≤ 18	84,8	[79,6 - 90,4]
					> 1,45	83,4	[75,8 - 91,7]	> 18	60,0	[29,3 - 100,0]
12	80,5	[73,2 - 88,6]	0,0	-	≤ 1,45	83,2	[76,0 - 91,0]	≤ 18	83,6	[78,2 - 89,3]
					> 1,45	80,7	[72,7 - 89,7]	> 18	60,0	[29,3 - 100,0]

Fonte: Prontuários de pacientes submetidos ao transplante hepático no HC UFMG

*LEGENDA: %: Probabilidade de sobrevivência; IC_{95%}: intervalo de 95% de confiança

A descrição e comparações entre a ocorrência do óbito em associação com a DPE e a NFP são apresentadas na TABELA 14.

Do total de 180 pacientes, 44 (24,4%) vieram a óbito. Entre os casos de óbito, 65,9% teve DPE e 22,7% teve NFP.

O valor-p inferior a 0,05 para NFP indica diferença entre as curvas de sobrevida (TABELA 14).

Tabela 14 – Comparação entre óbito relacionado à DPE e à NFP

Características	Óbito				Valor-p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
DPE					0,296 ¹
Sim	29	65,9	75	55,2	
Não	15	34,1	61	44,9	
NFP					<0,001 ¹
Sim	10	22,7	0	0,0	
Não	34	77,3	136	100,0	

Fonte: Prontuários de pacientes submetidos ao transplante hepático no HC UFMG.

*Legenda: 1: Log-rank. DPE: Disfunção precoce do enxerto; NFP: Não função primária

A associação é quantificada a partir do ajuste do modelo de Cox apresentado na TABELA 15, que evidencia ser o risco de óbito dos pacientes com NFP 12 vezes maior que daqueles sem este desfecho.

Tabela 15 – Modelo de Cox para a NFP

Características	Coefficiente	EP	Valor-p	HR	IC 95%
NFP					
Sim	2,5	0,40	<0,001	12	[5,4 - 27,3]
Não				1	

Fonte: Prontuários de pacientes submetidos ao transplante hepático no HC UFMG.

*LEGENDA: EP: Erro padrão; HR: *Hazard ratio*; IC 95%: Intervalo com 95% de confiança; NFP: Não função primária.

O modelo está adequado a partir da avaliação do teste de riscos proporcionais (valor-p superior a 0,05).

7. DISCUSSÃO

Para analisar os fatores de risco da disfunção e do não funcionamento primário do enxerto em pacientes submetidos ao transplante de fígado em um hospital geral de Minas Gerais, Brasil estimou-se a incidência, identificou-se fatores de risco dessas graves complicações e selecionou-se os melhores modelos preditivos tanto para a disfunção como para a NFP do enxerto.

A atividade de transplante de fígado, no Brasil, enfrenta dois grandes problemas que são universais: disparidade entre a demanda e a oferta de órgãos e a lacuna de critérios, com fortes evidências científicas, para aproveitamento ideal das doações. Com relação ao primeiro, estudos têm sido desenvolvidos para garantir a expansão das fronteiras de utilização segura dos órgãos doados e aumentar o número dos procedimentos (SALVALAGGIO et al., 2012; BATISTA et al., 2012; TANER et al., 2012; MAGGI et al., 2014; QUEIROZ et al., 2016). Entretanto existe um consenso da necessidade não apenas de redução das mortes na lista de espera, mas também de que o paciente tenha um tempo maior de vida após o transplante hepático (FENG et al., 2006; DUTKOWISKI et al., 2012). Os critérios para o melhor aproveitamento das doações tem sido bastante investigado e motivou o presente estudo em um contexto brasileiro.

Encontrou-se uma incidência de DPE em 57,8% dos pacientes de transplante hepático avaliados até o 7º DPO. Esse resultado destoa daqueles encontrados na literatura, onde as incidências oscilam em 7,2% a 11,7% (ANGELICO et al., 2014); 14% (BECK-SCHIMMER et al., 2015); 14% a 27% (CORTES et al., 2014); 21,7% (HOYER et al., 2015) e 24,1% (MAGGI et al., 2014).

Alguns estudos foram feitos em população, cujos transplantes foram de doadores com coração parado. Lee e colaboradores identificaram uma incidência de 39,5%, (LEE, 2014; LEE, 2016). Entretanto, essa não é a prática clínica do Brasil e nem no cenário onde o presente estudo foi conduzido.

A alta incidência da DPE encontrada pode ser justificada face à logística do transplante hepático onde o tempo total da cirurgia do receptor é estendido. Neste estudo o tempo da cirurgia oscilou, aproximadamente, entre 3 horas e quinze minutos e 11 horas, tempo médio de 6,1 horas. Em que pese as possíveis complicações de um evento anestésico-cirúrgico de grande porte como é o transplante, esta oscilação merece atenção pois é dependente do turno em que este aconteceu, da equipe de cirurgiões, entre outros aspectos. Tem sido apontado que o tempo cirúrgico é um fator de risco para a disfunção do enxerto hepático (MAGGI et al., 2014).

As mudanças no *know-how* do serviço também precisam ser consideradas. Desde 1994 em que as atividades do transplante hepático foram iniciadas no HC UFMG / EBSERH, até dezembro de 2019, 1041 procedimentos foram realizados. A incidência da DPE encontrada pode ser considerada alta; entretanto, deve-se considerar que desde então houve uma grande evolução na sua dinâmica como a introdução de novas técnicas cirúrgicas, modificação de protocolos clínicos assistenciais, substituição de soluções de preservação e redução dos tempos cirúrgicos do doador e do receptor. A DPE constitui parâmetro de sobrevida para o enxerto e para o paciente e, para evitá-la deve-se considerar um desfecho intermediário, de referência, que possa subsidiar melhorias na logística, nos parâmetros de escolha do receptor e do doador (LEE et al., 2016).

O DRI médio identificado foi de 1,476 e o BAR médio de 10, calculados para a população estudada, mostrando que houve uma seleção criteriosa dos órgãos. Os riscos do *match* doador-receptor identificados estavam dentro dos pontos de corte indicados pela literatura ($DRI \leq 1,45$ e o $BAR < 18$). Contudo, o impacto do escore do BAR na sobrevida dos pacientes foi compatível com a proposta de referência do mesmo, ou seja, um $BAR < 18$ pode ser considerado como uma previsão de melhores resultados (BLOK et al., 2012, DUTKOWSKI et al., 2012; ADAM et al., 2018). O presente estudo mostrou o risco do equilíbrio aumentado ($BAR > 18$), trazendo pior sobrevida (60%), em um ano. Entre os pacientes com um menor risco do equilíbrio ($BAR \leq 18$), encontrou-se sobrevida de 85,4%, 84,8% e 83,6% em 3, 6 e 12 meses pós transplante. Considera-se, portanto que este escore é aplicável ao contexto brasileiro.

Entretanto, em relação ao DRI, os presentes resultados mostraram uma correlação diferente da proposta para este índice na literatura. Um doador de baixa qualidade (marginal) com um $DRI \geq 1,45$ pode prever maior chance de disfunção do enxerto e baixa sobrevida do receptor. Porém, um enxerto de melhor qualidade ($DRI \leq 1,45$) prevê um resultado satisfatório e sobrevida média aceitável de 70 a 80% em cinco anos (FENG et al., 2006).

Na amostra estudada, receptores cujos doadores eram de pior qualidade ($DRI > 1,45$), apresentaram sobrevida de 84,6% nos 3 primeiros de sobrevida e de 83,4% em 6 meses. Naqueles cujos doadores eram melhores ($DRI \leq 1,45$), a sobrevida foi de 83,2% em 3, 6 e 12 meses. Verificou-se, portanto, que o escore DRI elevado impactou positivamente nos resultados de sobrevida dos pacientes. Esse escore carece de validação posterior, especialmente no contexto brasileiro, de forma a que possa ser considerada um escore clínico aplicável nesta população no Brasil.

Por sua vez, percebe-se que outras variáveis precisam ser consideradas na construção de modelos de avaliação dos riscos para este desfecho, mais acurados e contextualizados. De outra forma, prevalecerá a opção da inferência de que os parâmetros disponíveis na literatura, ora não são adequados ou ora não são aplicáveis à população brasileira.

A ocorrência de NFP foi de 5,5%. Todos os pacientes que evoluíram para óbito ou retransplante, cuja causa não foi por TAH ou choque hemorrágico, foram incluídos na categoria “NFP”. Esse resultado corrobora com outros identificados na literatura que oscilam entre 1,4% a 8,4% (CORTES et al., 2014); 2,3% (LEE et al., 2016); 3,6% (SILBERHUMER et al., 2013) e 8,4% (HOYER et al., 2015).

Ressalta-se que, embora no contexto estudado, o índice da DPE esteja elevado em comparação aos de outros centros transplantadores, a falha precoce ou não função do enxerto hepático ocorreu dentro dos parâmetros esperados e já conhecidos (CORTES et al., 2014; LEE et al., 2016; SILBERHUMER et al., 2013; HOYER et al., 2015).

Pode-se afirmar que a qualidade do órgão é fator determinante para a ocorrência ou não da NFP. Entretanto, existe uma dificuldade para estabelecer modelo de predição do risco somente com dados do doador / enxerto (SILBERHUMER et al., 2013; FENG et al., 2006). Assim, tem sido proposto que deve haver um equilíbrio entre o risco do doador e do receptor de forma a evitar este desfecho e melhorar a sobrevida dos pacientes pós transplante (DUTKOWSKI, et al, 2012). Neste sentido, pode-se afirmar que, tanto as variáveis do doador / enxerto, quanto as variáveis do receptor devem ser consideradas no momento da decisão por um transplante de fígado, de forma a prevenir a NFP, complicação de extrema gravidade e com péssimo prognóstico.

Com relação a sobrevida pós transplante de fígado encontrou-se uma sobrevida geral de 83,9% em 3 meses, 83,3% em 6 meses, e 82,1% em um ano. A sobrevida em um ano nesta população, é de 74% e do enxerto de 72% (ABTO/RBT, 2019). Os pacientes que evoluíram com TAH e choque foi critério de exclusão da população estudada, o que repercutiu em melhor resultado de sobrevida na amostra estudada em relação à sobrevida global estimada para o Brasil pelo RBT.

Nos EUA, encontrou-se uma sobrevida de pacientes com $DRI \leq 1,45$ de 86,4 % em três meses e 79,7% em um ano (FENG et al., 2006). Na Europa encontrou-se uma sobrevida de pacientes com Equilíbrio do Risco ≤ 18 de 80% em um ano (DUTKOWSKI et al., 2012). Muito embora esses estudos apresentem as vantagens dos índices de avaliação por eles desenvolvidos, os mesmos alertam para a necessidade de adicionar outros critérios no momento da decisão por

um transplante (FENG et al., 2006). Pesquisadores sugerem que além de considerar o risco do doador leve-se em conta o MELD do receptor (FENG et al., 2006). Para eles um potencial receptor em condições clínicas extremamente graves seria altamente beneficiado com um transplante imediato, mesmo com um doador cujo DRI estivesse elevado, isto porque o desfecho seria o óbito em lista de espera em um curto período de tempo.

Por sua vez, deve-se considerar também que alguns candidatos ao transplante podem se encontrar hospitalizados, em unidade de terapia intensiva, sob ventilação mecânica, recebendo alta concentração de oxigênio e grande quantidade de medicamentos hipotensores demandados no período de pré transplante (DUTKOWSKI et al., 2012). Para Dutkowski e colaboradores dois fatores de risco merecem ser mais estudados como as estratégias de preservação dos órgãos e os tratamentos aos quais tanto doadores como receptores podem estar submetidos e que podem influenciar dados de sobrevida (DUTKOWSKI et al., 2012).

Na população estudada, do total de 180 pacientes, 44 (24,4%) vieram a óbito. Entre os casos de óbito, 29 (65,9%) apresentaram DPE. Ficou evidenciado que pacientes com DPE tem maior chance de óbito, do que aqueles que não evoluíram para esse desfecho. Este dado vem corroborar com a opinião de outros autores, quando afirmam que a ocorrência da DPE está fortemente associada ao maior risco de complicações pós operatórias como infecção, rejeição e insuficiência renal. Estas condições clínicas aumentam os riscos de pior sobrevida do enxerto e do paciente (GUO et al., 2017).

Foram identificadas características do doador, do receptor e do enxerto / logística do transplante, que impactaram significativamente na sobrevida do enxerto. Os fatores de risco associados à DPE foram sexo do doador, o TIQ do enxerto e a demanda de PFC do receptor e que são corroborados em outros estudos (SILBERHUMER et al., 2013; MAGGI et al., 2014; ANGELICO et al., 2014; HOYER et al., 2015; BLOK et al., 2012).

Em relação ao sexo doador, ficou evidenciado que os transplantes realizados com doadores do sexo feminino têm 1,6 vezes maior chance do receptor desenvolver DPE em relação àqueles que receberam enxertos e eram do sexo masculino, corroborando dados de estudos que demonstram a associação do sexo do doador com a ocorrência de DPE (SILBERHUMER et al., 2013; MAGGI et al., 2014). Este fenômeno é atribuído aos mecanismos de aloimunidade e diferenças hormonais entre os sexos (SILBERHUMER et al., 2013).

Encontrou-se no presente estudo que pacientes que receberam mais do que 30U PFC tem 3,7 vezes maior chance de apresentar DPE do que aqueles que receberam quantidades

menores. Entretanto, estudo encontrou significância estatística entre esta variável de exposição e o desfecho (MAGGI et al., 2014). A presença desse fator de risco demonstra a necessidade do cuidado como potencial complicação que é o sangramento durante a cirurgia de transplante hepático. Existem os fatores do pré operatório, que se relacionam ao estágio da hepatopatia que indicou o transplante e aqueles do intra operatório que ocorre nos diferentes tempos cirúrgicos devido a dissecação de vasos colaterais frágeis, que se desenvolvem devido a hipertensão portal e alta vascularização do próprio órgão. Na reperfusão, a perda de sangue pode se relacionar a fibrinólise onde o paciente pode desenvolver quadro de coagulação intravascular disseminada (GÖRLINGERA et. al, 2012; OLCESE, 2019).

Outras causas potenciais de sangramento após reperfusão incluem a liberação de fatores semelhantes à heparina do aloenxerto, liberação de solução conservante na circulação sistêmica e disfunção do enxerto. Sangramentos no pós operatório imediato também podem ocorrer por vazamento em anastomoses venosas ou outras falhas na técnica cirúrgica e a trombocitopenia. A própria disfunção do enxerto também pode levar a sangramentos no pós operatório imediato, devido coagulopatia (GÖRLINGERA et. al, 2012; OLCESE, 2019).

Para os diferentes graus de sangramento no transoperatório existem protocolos específicos de manejo que visam também a proteção da função do enxerto pós transplante. O uso rotineiro e abusivo de produtos do sangue sem julgamento clínico, somente baseado em dados laboratoriais, não é recomendado (GÖRLINGERA et. al, 2012; OLCESE, 2019).

Outra condição importante para manter a integridade da coagulação é a normotermia corporal do paciente. A hipotermia e seus efeitos deletérios no transoperatório tem sido estudado. A hipotermia é responsável por aumentar a viscosidade sanguínea, favorecer a ocorrência de moderada coagulopatia e diminuir fatores ligados à imunidade (DE MATTIA, 2012; POVEDA & NASCIMENTO, 2016).

Encontrou-se no presente estudo que o tempo de isquemia também foi associado à DPE. Os pacientes com TIQ superior a 60 minutos apresentaram 2,2 vezes mais risco de apresentar disfunção do que aqueles com tempo igual ou inferior. O TIQ > 40 - 45 também se mostrou como fator de risco para a DPE (CHEN & XU, 2014). Os pesquisadores consideraram a combinação do tempo de isquemia com outros fatores de risco do doador (idade \geq 60 anos, obesidade, esteatose hepática, permanência na UTI por 4-5 dias, episódios de hipotensão, alta demanda de vasopressor, paradas cardíacas, níveis elevados de sódio, creatinina e enzimas e septicemia) e que levam a uma má função inicial do enxerto. Muitos destes fatores, se analisados individualmente, provavelmente não teriam significância clínica, porém, a

coexistência de dois ou três deles pode ter uma influência importante no desfecho, em especial, se associadas a um receptor com MELD elevado (CHEN & XU, 2014).

Por conceito, o TIQ é considerado o período de aquecimento do enxerto hepático, durante a cirurgia de transplante que compreende a remoção da solução fria de preservação, até a reperfusão pelo fluxo portal (TANER et al., 2012). O estado isquêmico a que o enxerto é submetido antes de ser implantado causa lesões graves nos hepatócitos em duas fases distintas, a isquemia fria e a quente. Entretanto, o mecanismo etiológico de ambas tem algo em comum, a ativação de resposta inflamatória hepatocelular (ZHAI et al, 2013).

A injúria hepática isquêmica decorre de um processo localizado de alteração do metabolismo celular, com aumento do consumo de glicogênio, a falta de suprimento de oxigênio e a depleção de trifosfato de adenosina, que levam a morte inicial de células parenquimatosas (ZHAI et al, 2013). Na reperfusão, que se segue à isquemia, a injúria ocorre não apenas pela alteração metabólica celular, mas também pela resposta imune inflamatória, que envolve o mecanismo citotóxico, resultando em agressão hepática grave (ZHAI et al, 2013). O TIQ envolve procedimentos desde a retirada, até aqueles subsequentes ao período peritransplante, a saber: a preservação e a cirurgia de implante. Há necessidade de controle rigoroso deste tempo, especialmente devido ao seu impacto negativo na função pós operatória. A redução do TIQ aumenta a tolerância à isquemia fria. Em um cenário de ausência de isquemia quente, um fígado humano poderia tolerar até 30 horas em solução de preservação, da Universidade de Wisconsin, a 4° C. (ZHAI et al, 2013; CHEN & XU, 2014).

A Sociedade Americana de Cirurgiões de Transplante, estabelece que o TIQ não deve ser superior a 30 minutos (TANER et al., 2012). E, para reduzir este tempo e, conseqüentemente, os efeitos da injúria por ele causados, algumas intervenções técnicas têm sido investigadas. Uma delas é iniciar a oxigenação de membrana extracorpórea ainda no doador e depois da remoção do órgão até sua implantação por meio de máquina de perfusão do enxerto ou durante sua revascularização, após a isquemia, que regularia a temperatura de reperfusão (ZHAI et al., 2013; CHEN & XU, 2014).

Segundo os autores dessa intervenção, a revascularização normotérmica, com a oxigenação extracorpórea restaurara o fluxo sanguíneo oxigenado aquecido para os órgãos abdominais e provê o benefício pré condicionamento do enxerto, de reverter a injúria celular mediada pela isquemia quente (ZHAI et al., 2013).

Cirurgiões de transplante hepático italianos reportaram em 2017, que houve uma redução do tempo de isquemia quente dos enxertos utilizando-se também da perfusão

extracorpórea e a perfusão regional normotérmica. Os resultados preliminares sugerem que a proposta intervenção poderia expandir o limite do TIQ, sem aumentar as complicações isquemia-relacionadas (DE CARLIS et. al, 2017).

Outros estudos tem analisado os métodos de preservação dinâmica (oferta contínua contínuo de oxigênio e nutrientes ao enxerto), bem como a remoção de resíduos metabólicos. Baseiam-se nas observações de que a mudança abrupta de temperatura na reperfusão quente desencadeia uma disfunção mitocondrial devido a uma abertura progressiva dos poros de transição mitocondrial. Existe um consenso de que a restituição progressiva da função mitocondrial com redução da carga de trabalho, resulta em excelente restituição da função hepatocelular (HOYER, 2020).

Notadamente, o princípio observado nesta inovadora tecnologia de preservação é eximir o enxerto de mudanças bruscas de temperatura, que são deletérias para seu funcionamento pós implante (CHEN & XU, 2014). Ressalta-se que este fator de risco para a DPE foi evidenciado no presente estudo.

Com relação aos fatores de risco para o NFP do enxerto hepático o presente estudo mostrou que o volume de infusão de plaquetas no transoperatório tem significância estatística. Entre os 180 pacientes estudados, 10 tiveram este desfecho, Estes receberam um volume médio de 5 U de plaquetas. O uso da hemoterapia possui recomendações específicas nos casos de hepatopatias avançadas. Estudos tem comprovado que as plaquetas estão altamente envolvidas no processo inflamatório, angiogênese, regeneração e reparação tecidual hepática e na lesão por I-R (PEREBOOM, LISMANT & PORTE, 2008).

Além disso as plaquetas são rapidamente sequestradas pelo enxerto hepático. No processo, algumas aderem no endotélio sinusoidal, que são ativadas como resultado da retirada do órgão do doador, seguida da isquemia quente e fria. A extensão da lesão hepática depende do grau da ativação endotelial antes da reperfusão.

As plaquetas também contribuem, exclusivamente, para a patogênese da injúria do fígado e disfunção, por meio de sua interação com o endotélio ativado (PEREBOOM, LISMANT & PORTE, 2008). Neste estudo encontrou-se que a cada aumento de uma unidade na plaqueta, o risco do paciente ter NFP aumenta, em média, 11%, que é de extrema gravidade clínica. Assim, mesmo não havendo tratamento alternativo para o uso das plaquetas em situação de sangramento excessivo, deve-se evitar transfusão profilática desnecessária em receptores de fígado (PEREBOOM et al., 2009; HOYER, 2020).

Além dos fatores de risco identificados para a DPE (TIQ, sexo do doador e PFC) e para a NFP (infusão de plaquetas), deve-se considerar que estes desfechos têm causas multifatoriais. Por exemplo, um paciente com MELD elevado, com plaquetopenia no pré operatório, o enxerto com um TIF e um TIQ longos, um DRI e BAR altos com excessivo sangramento transoperatório, terá risco aumentado para disfunção e perda do enxerto.

Deve-se considerar ainda que, estudos são necessários ainda para estabelecer correlações da sobrevida de pacientes brasileiros com outros fatores de risco para a função hepática e sobrevida do enxerto como demanda de oxigênio e de hipertensores do doador; perfil metabólico do enxerto; tempos cirúrgicos do doador e do receptor; solução de preservação, tempos de isquemia quente e arterial, qualidade do processo de preservação do enxerto (temperatura, acondicionamento e transporte), entre outros.

O controle destes fatores de risco depende da ação multiprofissional de transplante e o enfermeiro é importante na retirada de órgãos onde se responsabiliza pelo cumprimento das recomendações da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde, que preconiza todas as ações para o transporte seguro do órgão de forma a garantir sua viabilidade com o uso da solução de preservação correta para o fígado, no controle da temperatura, no acondicionamento e no armazenamento adequado para o transporte do enxerto. (BRASIL, 2009; ANA & ITNS, 2016; NEGREIROS et al., 2016). Estes cuidados desempenhados pela equipe de enfermagem do transplante irão impactar no tempo, nas condições da isquemia, na rapidez do transporte do órgão, na qualidade dos processos de preservação / perfusão do órgão, fundamentais para evitar o risco da disfunção do enxerto relacionada a essa etapa do transplante.

O presente estudo mostrou que além dos fatores de risco para o funcionamento do fígado transplantado, escores de avaliação do doador, do receptor, do enxerto, bem como da logística do transplante necessitam de refinamento. Entretanto, as evidências apontam para a necessidade de mais investigação para a construção de modelos de avaliação mais acurados, viáveis, aplicáveis em qualquer contexto clínico, com dados disponíveis no momento da decisão, não perdendo de vista, a sustentabilidade econômico-financeira, com vistas a melhorar os resultados dos transplantes hepáticos no cenário mineiro, no Brasil e no mundo.

Esse estudo trouxe como diferencial o auxílio no *cross match* doador e receptor no momento da oferta de órgão e alguns aspectos clínicos do transoperatório do transplante de fígado, que devem ser considerados, na perspectiva de alcançar uma melhor sobrevida do enxerto e do paciente, a médio e longo prazo. Ainda prevalecem aspectos obscuros no processo

de doação-transplante que constituem riscos para a disfunção e não função primária do enxerto e que merecem novas pesquisas.

Neste sentido, estudos clínicos prospectivos multicêntricos no Brasil são desejados para desenvolvimento de escores de avaliação acurados, que auxiliem no processo de decisão por um transplante hepático, a fim de reduzir esse índice de hipofunção inicial ou perda do enxerto e melhorar a sobrevida dos pacientes.

8. CONCLUSÕES

Conclui-se pelo estudo realizado que:

- A **incidência da disfunção precoce do enxerto** encontrada em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático no contexto brasileiro estudado foi de 57,8%.
- A **incidência da não função primária do enxerto** em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático na população estudada foi de 5,5%.
- **As variáveis de exposição associadas à disfunção precoce do enxerto são:** doador do sexo feminino, o TIQ do enxerto e uso de PFC durante a cirurgia de implante,
- **A variável de exposição associada à não função primária do enxerto hepático é:** o uso de plaquetas.
- **O modelo preditivo para a DPE é:** receber um enxerto cujo doador era do sexo feminino, o TIQ do enxerto for superior a 60 minutos e usar PFC superior a 30 U, durante a cirurgia de transplante **e para a NFP:** usar mais do 5U de plaquetas no transoperatório do receptor.
- Os pacientes com DPE e NFP apresentaram maior risco de óbito do que os pacientes sem estas características.
- O índice de avaliação do doador DRI necessita de validação no Brasil, de modo a torná-lo uma ferramenta aplicável em nossa prática clínica.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conduzir um estudo na área da vivência profissional da pesquisadora foi altamente profícuo, que favoreceu o aprendizado. O planejamento e a implementação de ações de enfermagem relativas ao processo doação-transplante agregam valor ao esforço cooperativo transdisciplinar requerido pela especificidade do cuidado em questão.

O enfermeiro realiza a gestão clínica do cuidado, aplicando o Processo de Enfermagem (PE), de forma sistematizada e científica, utilizando Classificações diagnósticas, de intervenção e de resultados de enfermagem. Ao identificar e documentar os problemas de responsabilidade de sua área de ação profissional, o profissional exerce a autonomia para intervir e avaliar os resultados de suas ações.

Embora em sua 11ª Edição, a taxonomia de diagnósticos de Enfermagem NANDA I tenha categorizado problemas de enfermagem, relacionada à maioria das especialidades do cuidado em saúde, é evidente a lacuna de títulos diagnósticos de enfermagem voltados para a população de pacientes que se submete a um transplante. E esta é uma limitação da referida taxonomia, uma vez que a atuação do enfermeiro na área exige conhecimentos específicos, baseados em evidências para a execução de cuidado qualificado. Os resultados aqui encontrados podem sugerir um novo título diagnóstico de enfermagem de **“Risco de perfusão tecidual hepática disfuncional”**, que incide na população de pacientes transplantados de fígado e para o qual o enfermeiro tem intervenções de enfermagem de forma autônoma; além de colaborativas.

REFERÊNCIAS

ADAM, R et al 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50 - year evolution of liver transplantation. **Transplant International** Volume 31, Issue 12; 1293-1317p. Dec, 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos. Gerência-Geral de Regulação Assistencial. Gerência de Monitoramento Assistencial. Coordenadoria de Informações Assistenciais. Rio de Janeiro, 45p 2017. 6.5 MB; ePUB. ISBN 978-85-63059-36-9. **Disponível em:**

https://www.ans.gov.br/images/Manual_de_Diretrizes_para_o_Enfrentamento_da_Obesidade_na_Sa%C3%BAde_Suplementar_Brasileira.pdf. Acessado em: 02/06/2020.

AMERICAN NURSES ASSOCIATION (ANA) & INTERNATIONAL TRANSPLANT NURSES SOCIETY (ITNS). Transplant Nursing: Scope and Standards of Practice. 2nd Ed. Georgia: **American Nurses Association**. 160P, 2016.

ANDERT, A. et al. Liver Transplantation and Donor Body Mass Index >30: Use or Refuse? **Annals of Transplantation**, v. 21, p.185-193, Mar. 2016.

ANGELICO, M. et al. A Bayesian methodology to improve prediction of early graft loss after liver transplantation derived from the Liver Match Study. **Digestive And Liver Disease**, v. 46, n. 4, p.340-347, Abr. 2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). Registro Brasileiro de Transplantes 2019. Ano XXV N° 4. **Disponível em:** <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>. Acessado em 12/05/20.

BATISTA, TP, et. Al. Emprego do score MELD para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático **Rev. Col. Bras. Cir.** vol.39 no.2 Rio de Janeiro Mar./Apr, 2012

BECK-SCHIMMER, B. et al. Conditioning With Sevoflurane in Liver Transplantation: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. **Transplantation**. 99(8):1606-12. Aug' 2015.

BLOK, Joris J. et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. **Liver Transplantation**, v. 18, n. 1, p.112-119, Dec, 2012.

BOIN, I. et al. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. **Arq Gastroenterol**. v. 45, nº 4, p. 275-283, out./dez, 2008.

BOLONDI, G. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: a review. **World J Gastroenterol**. 14;22(26):5936-49. Jul, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **DOU**: 24/10/2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (CNS). RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. Pesquisa envolvendo seres humanos. **DOU**: 13/06/2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 9.434, de 04 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. **DOU**: 19/10/2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.160, DE 29 DE MAIO DE 2006. Critérios para distribuição de fígado doador cadáver para transplante. n.103. **DOU**: 31/05/2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 66, de 21 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o transporte no território nacional de órgãos humanos em hipotermia para fins de transplantes. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a.

Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0066_21_12_2009.html. Acessado em: 06/06/2020.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 9175, de 18 de outubro de 2017. Regulamenta a Lei nº 9434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e

partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Brasília, DF; 2017. **DOU:** 19/10/2017.

BUSUTTIL, RW & KLINTMALM, GBG. **Transplantation of the liver**. Third Edition, Philadelphia: Saunders, 1565p 2015.

CARVALHO, EAP. Manual de consulta rápida para uso dos enfermeiros em remoção de órgãos sólidos para transplante. 2020. **Dissertação** (Mestrado Profissional em Gestão de Serviços) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, 138p 2020.

CHEN, XB & XU, MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. **Hepatobiliary Pancreat Dis**, v. 2, n. 13, p.125-37, Abr, 2014.

CHU, MJJ et al. Donor hepatic steatosis and outcome after liver transplantation: a systematic review. **J Gastrointest Surg**, v. 9, n. 19, p. 1713-24, set, 2015.

COLOSIMO, EA e GIOLO, SR. **Análise de sobrevivência aplicada**. São Paulo: Blücher: 2006. 369p.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM.RESOLUÇÃO Nº 292/2004 Normatiza a atuação do Enfermeiro na Captação e Transplante de Órgãos e Tecidos. **DOU:** 07/06/2006

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução nº 2.173, de 23 de novembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica. **DOU:** 15/12/2017

CORTES, M, et al. Metabolomics discloses donor liver biomarkers associated with early allograft dysfunction. **J Hepatol**. v. 3, n. 61, p. 564-74, Set, 2014.

DE CARLIS, R et al. Successful donation after cardiac death liver transplants with prolonged warm ischemia time using normothermic regional perfusion. **Liver transplantation**, Vol. 23:2, 166-173p, February, 2017.

DE MATTIA, AL et al. Hipotermia em pacientes no período perioperatório. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 60-66, fevereiro, 2012.

DUARTE, MMF; SALVIANO, MEM; GRESTA, MM. Atuação da enfermagem nos transplantes. In: PEREIRA, W.A. **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. 4. ed. Belo Horizonte: Coopmed, p.633-82, 2012.

DUTKOWSKI P, et al. The Use of Fatty Liver Grafts in Modern Allocation Systems - Risk Assessment by the Balance of Risk (BAR) Score. **Ann Surg**.:256(5):861-9. Nov, 2012.

EBSERH – Hospitais Universitários Federais. Hospital das Clínicas de Minas Gerais, UFMG. Dimensionamento de serviços assistenciais. Brasília, 34p Março, 2013. **Disponível em:** http://www2.ebserh.gov.br/documents/15796/101855/UFMG_DIMENSIONAMENTO_SERVIOS_GAS_GEP_FINAL080313.

FENG S, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. **Am J Transplant**. 6(4):783-90, Apr, 2006.

FLETCHER, RH. **Epidemiologia clínica: Elementos essenciais**. Artmed: Porto Alegre, 4.ed. 288 p. 2006

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**. 27:492-502. 2013.

FURTADO, AJL et. Al. Transplante de fígado. **In:** PEREIRA, WA. Manual de transplante de órgãos e tecidos. 4ª Ed. Belo Horizonte: COOPMED, p 315-375. 2012

GARCIA, RP. Transplante renal como assunto de família: vivendo na incerteza e buscando prolongar a vida. **Tese** (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 213p 2017.

GHABRIL M, et. al. 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**: 100(1):126-133, Jan, 2016.

GÖRLINGERA, K. et.al. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. **Transfus Med Hemother**, 39:104–113p. 2012.

- GUO, Z; ZHENG, D; HE, X; CHEN, G. Impact of early allograft dysfunction on graft and patient outcomes after liver transplantation. **American Journal of Transplantation**: 17 Supplement 3 (497). 2017
- HOYER, DP, et al. Donor information-based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. **Liver Int.** 35(1):156-63. 2015.
- HOYER, DP. Long-term Outcomes After Controlled Oxygenated Rewarming of Human Livers Before Transplantation. **Transplant Direct** 6(4): e542, April, 2020.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo 2010. **Disponível em:** <https://censo2010.ibge.gov.br>. Acessado: 30/08/2019.
- JÚNIOR, RFM, et.al Liver transplantation: history, outcomes and perspectives **Einstein**; 13(1):149-52, 2015.
- JOCHMANS I, VAN ROSMALEN, M; PIRENNE J; SAMUEL U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. **Transplantation**, 101(7):1542-1550. 30 Jun, 2017.
- KAMATH, PS, et. al A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**: 3(2). 464-70p. Feb, 2001.
- KAPLAN, EL & MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J. of the American Statistical Association** 53, 457-48.1958.
- LEE DD; et al. Early allograft dysfunction in liver transplantation using donation after cardiac death donors results in inferior survival. **Liver Transpl.** 20:1447-53, 2014.
- LEE, DD, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. **Ann Hepatol.**15(1):53-60, Jan-Feb, 2016.
- MAGALHÃES, ALP. Gerenciando o cuidado de enfermagem no processo de doação e transplantes de órgãos e tecidos na perspectiva do pensamento Lean. 2015. 237p. **Tese** (Doutorado em Enfermagem) - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

- MAGGI, U, et. al. Ischemia time and liver transplantation today **Transplant Proc.**;46(7):2295-9. Sep. 2014.
- MALINCHOC, M, et. al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**;31: 864-71p. 2000
- MARTÍN LG, et al. Effects of the hypnotic agent on primary graft dysfunction after liver transplantation. **Transplant Proc.** 48:3307-3311. 2016.
- MATOS, SS; GRESTA, MM; DUARTE, MMF. Avaliação do curso de Especialização em Enfermagem Hospitalar - Área Enfermagem em Transplante de Órgãos: Anos 2000 -2004 **Rev. ABTO**, Ano 7, n.1, p. 6-7, 2004.
- MENDES, KDS, et. al. Transplante de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. **Texto contexto - enferm.** vol.21 no.4 Florianópolis Oct/Dec, 2012
- MOLINA, FMR. Cuidado de enfermagem ao receptor de transplante de fígado no período pós-operatório: revisão integrativa. **Dissertação de Mestrado**. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2015. DOI: 10.11606/D.22.2014.tde-19022015-184444
- MORAES, ACO; OLIVEIRA, PC & FONSECA-NETO, OCL. Impacto do escore MELD na alocação de fígado e nos resultados dos transplantes hepáticos: uma revisão integrativa. **ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig**: 30(1). São Paulo, Jan-Mar, 2017.
- NANDA Internacional. HERDMAN, TH & KAMITSURU, S (org). **Diagnósticos de enfermagem da NANDA-I: definições e classificação 2018-2020**. Trad: Regina Machado Garcez; revisão técnica: Alba Lucia Bottura Leite de Barros... [et al.]. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 1187p, 2018.
- NEGREIROS, FDS, et. al. Captação do fígado do doador para o transplante: Uma proposta de protocolo para o enfermeiro. **Esc. Anna Nery**, 20(1):38-47p, 2016
- NEGREIROS, FDS; PEQUENO, AMC; ALENCAR CS; CARVALHO GSO & MOREIRA TR. Percepções de enfermeiros sobre competências desenvolvidas nos cuidados pós-operatórios de transplante de fígado **Ver Rene**. 21:e 41786, 2020. **Disponível em:** <http://periodicos.ufc.br/rene/article/view/41876/99989>. Acessado em: 03/06/2020.

O'GRADY, J transplantation for fulminant hepatic failure. **IN: BUSUTTIL, RW & KLINTMALM, GBG. Transplantation of the liver.** Third Edition, Philadelphia: Saunders, 153-8p.2015.

OLCESE, VA. TRANSFUSION REQUIREMENTS IN LIVER TRANSPLANTATION. MEDSCAPE - EMEDICINE: Apr 19, 2019.

Organ procurement and transplantation network (OPTN) policies. **DISPONÍVEL EM:** https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_03 .

ACESSADO EM : 26/02/2020.

Organ procurement and transplantation network (OPTN) and the Scientific registry of transplant recipients (SRTR). OPTN/SRTR US 2018 Annual Data Report. **Disponível em:** https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2018_ADR_Preview.aspx. Acessado em: 06/06/2020

PAREJA, E. et. al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. **Liver transplantation** 21: 38-46. 2015.

PEREBOOM, ITA; LISMANT, T & PORTE, RJ. Platelets in liver transplantation: Friend or foe? **LIVER TRANSPL** 14:923–931 P, 2008.

PEREBOOM, ITA. et al. Platelet Transfusion During Liver Transplantation Is Associated with Increased Postoperative Mortality Due to Acute Lung Injury. **Anesthesia & Analgesia:** 108 (4) p 1083-1091. April, 2009.

POVEDA, VB e NASCIMENTO, AS. Control de la temperatura corporal en el intraoperatorio: termómetro esofágico versus termómetro timpánico. **Rev. esc. enferm. USP [online]**, vol.50, n.6, 946-95p. 2016. ISSN 1980 220X. <https://doi.org/10.1590/s0080-623420160000700010>.

QUEIROZ, EA, et al. Sobrevida de Pacientes Adultos que Receberam Transplante de Fígado no SUS no Período 2001-2011. In: 17º SEMINÁRIO SOBRE A ECONOMIA MINEIRA, 1., 2016, Belo Horizonte. **Anais Eletrônicos – Demografia**, v.2, Belo Horizonte: cedeplar/UFMG, p. 580-605. 2016. Disponível em: http://diamantina.cedeplar.ufmg.br/2016/anais_demografia.html>. Acesso em: 29/09/2019.

RICCA, L, et al. Ischemic postconditioning of the liver graft in adult liver transplantation. **Transplantation.** 99(8):1633-43, Aug, 2015.

SABOIA, AL e PETRUCCELLI, JL. (ORG) Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Informação Demográfica e Socioeconômica. **Características Étnico-raciais da População. Classificações e identidades.** Nº 2, 208p Rio de Janeiro, 2013.

SALVALAGGIO, P et al. O sistema MELD e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento: lições aprendidas em São Paulo. **Einstein**, São Paulo, v. 10, n.3, p. 278-85, 2012.

SALVIANO, MEM. Transplante hepático: diagnósticos de enfermagem segundo a NANDA em pacientes no pós-operatório na unidade de internação. Dissertação de mestrado. Escola de Enfermagem UFMG. Belo Horizonte, Brasil, 138p 2007.

SALVIANO, MEM; LIMA, AS; TONELLI, IS; CORREA, HP e CHIANCA, TCM. Disfunção e não função primária do enxerto hepático: revisão integrativa. **Rev. Col. Bras. Cir.** vol.46 no.1 Rio de Janeiro, Epub, Abr, 2019.

SCHIFF, ER; MADDREY, WC and REDDY, KR. **Schiff's Diseases of the Liver** . 12th Edition. Oxford: WILEY Blackwell, 1226p 2018.

SILBERHUMER, GR, et al. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience. **Transpl Int.** 26(10):990-8. Oct, 2013.

STETLER CB, et al. Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Appl Nurs Res.** 11(4):195-206p 1998.

TANER, CB, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. **Liver Transpl.** 18:100-111, 2012.

TRIOLA, MF. **Introdução à estatística.** 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.

UEMURA, T. et. al. Liver Retransplantation for Primary Nonfunction: Analysis of a 20-Year Single-Center Experience. **Liver Lransplantation**, v.13, p. 227-233, 2007

ZHAI, Y. et. al. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation – from bench to bedside. **Gastroenterology & Hepatology.** Vol.10.79 – 89p. February, 2013.

APÊNDICE 1 - Instrumento de coleta de dados dos prontuários

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Pesquisa: “Fatores de risco para a disfunção e para a não função primária do fígado transplantado em um contexto brasileiro”

Pesquisadora: Márcia Eller Miranda Salviano

Orientadores: Prof^a Tânia Couto Machado Chianca e Prof^o Agnado Soares Lima

Nº Prontuário HC UFMG _____

DOADOR:

Sexo: Feminino (1) Masculino (2) **Cor:** Branca (1) Parda (2) Preta (3) Amarela (4) Indígena (5) (IBGE, 2010)

Idade: _____ anos. **Altura:** _____ cm. **DRI:** _____

Causa da morte encefálica: AVC (1) _____ Trauma (2) _____ Outra (3) _____

AST: _____ UI/L **ALT:** _____ UI/L **Gama GT:** _____ UI/L **Sódio:** _____ mmol/l

ENXERTO:

Origem: _____ Local (1) _____ Regional (2) _____ Nacional (3)

Tempo de isquemia fria (TIF): _____ min. **Tempo de isquemia quente TIQ)** _____ min

Tempo de isquemia arterial (TIA): _____ min

LOGÍSTICA: **Data do transplante:** ____/____/____

Tempos cirúrgicos: Clampagem do doador _____ h. Início da cirurgia de implante: _____ h

Início da anastomose da veia cava _____ h; Reperusão do enxerto: _____ h

Desclampagem arterial _____ h Término da cirurgia _____ h. Tempo da cirurgia do receptor _____ h.

RECEPTOR:

Idade: _____ anos. **Sexo:** _____ **Peso:** _____ Kg; **Altura:** _____ m; **IMC:** _____ Kg/m²

Indicação do transplante: _____

Uso de ventilação mecânica pré transplante. _____ Sim (1) _____ Não (2)

Retransplante: _____ Não (0) _____ Sim (1)

Exames pré operatórios:

Bilirrubina total: _____ mg/dl; **Creatinina:** _____ mg/dL ; **RNI:** _____ **MELD** _____ (escore) (MS.Portaria Nº 1.160/2006)

Transfusões perioperatórias: _____ Não (0) _____ Sim (1) **Plasma:** _____ U **CH:** _____ ml **Plaquetas:** _____ U

Exames pós operatórios:

AST: 1º dia _____ U/L 2º dia _____ U/L 3º dia _____ U/L 4º dia _____ U/L 5º dia _____ U/L 6º dia _____ U/L 7º dia _____ U/L

ALT: 1º dia _____ U/L 2º dia _____ U/L 3º dia _____ U/L 4º dia _____ U/L 5º dia _____ U/L 6º dia _____ U/L 7º dia _____ U/L

BT: 1º dia _____ U/L 2º dia _____ U/L 3º dia _____ U/L 4º dia _____ U/L 5º dia _____ U/L 6º dia _____ U/L 7º dia _____ U/L

RNI: 1º dia _____ U/L 2º dia _____ U/L 3º dia _____ U/L 4º dia _____ U/L 5º dia _____ U/L 6º dia _____ U/L 7º dia _____ U/L

BAR: _____

EVOLUÇÃO:

Normal: _____ Não (0) _____ Sim (1) **Alterada:** _____ **DPE:** _____ Não (0) _____ Sim (1)

TAH _____ Não (0) _____ Sim (1) **Choque** _____ Não (0) Sim (1) **Outra causa:** Sim (1) Não (2)

NFP: _____ Não (0) _____ Sim (1). **Tempo de acompanhamento** _____ dias

Óbito _____ Não (0) _____ Sim (1) **Data do óbito:** ____/____/____

APÊNDICE 2 – Processo de seleção de covariáveis para o ajuste do modelo Cox para NFP

(continua)

Características	Valores-p das etapas do processo de seleção							Modelo*
	I	II	III	IV	V	VI	VII	
TIF	0,177	0,168	0,172	0,159	0,172	X	X	X
TIA	0,106	0,101	0,105	0,152	0,149	0,151	X	X
Idade do receptor	0,304	0,301	0,259	0,237	X	X	X	X
Hemácias	0,316	0,255	0,257	0,094	0,060	0,042	0,038	0,038
Plaquetas	0,927	X	X	X	X	X	X	X
Idade do doador	0,810	0,776	X	X	X	X	X	X
Tempo total de cirurgia	0,315	0,320	0,322	X	X	X	X	X
DRI	0,352	0,340	0,142	0,100	0,090	0,088	0,041	0,041
Proporcionalidade dos riscos								0,431

Características	Valores-p das etapas do processo de seleção							
	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
TIF	0,309	X	X	X	X	X	0,293	X
TIA	X	0,086	X	X	X	X	X	0,102
Idade do receptor	X		0,203	X	X	X	X	X
Hemácias	0,082	0,034	0,094	0,302	0,058	0,172	X	X
Plaquetas	X	X	X	0,237	X	X	0,065	0,039
Idade do doador	X	X	X	X	0,123	X	X	X
Tempo total de cirurgia	X	X	X	X	X	0,397	X	X
DRI	X	X	X	X	X	X	X	X

APÊNDICE 2 - Processo de seleção de covariáveis para o ajuste do modelo Cox para NFP.

(continuação)

Características	Valores-p das etapas do processo de seleção					Modelo
	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	
TIF	X	X	X	X	X	X
TIA	X	X	X	X	X	X
Idade do receptor	0,217	X	X	X	X	X
Hemácias	X	X	X	0,061	X	X
Plaquetas	0,079	0,046	0,087	X	0,048	0,048
Idade do doador	X	0,129	X	X	X	X
Tempo total de cirurgia	X	X	0,315	X	X	X
DRI	X	X	X	X	X	X
Proporcionalidade de riscos						0,736

LEGENDA: X: Não inserido na etapa; *: Não adequado pela análise clínica

ANEXO 1 – Aprovação do CEP - UFMG

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO DA NÃO FUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO HEPÁTICO EM PACIENTES TRANSPLANTADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO.

Pesquisador: Tânia Couto Machado Chianca

Área temática:

Versão: 1

CAAE: 70874517.9.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.223.169

Apresentação do Projeto:

O estudo visa examinar quais são os fatores de riscos da não função primária do enxerto hepático na literatura mundial e em um contexto clínico no Brasil.

Todo transplante de órgão envolve uma cirurgia de retirada e, em seguida, de implante de um enxerto, de um indivíduo para outro. Nesse percurso existem riscos desse órgão não funcionar. No caso do transplante hepático, o termo não função primária (NFP) do enxerto é utilizado para descrever uma ausência de função do enxerto, caracterizada por grave quadro clínico com coagulopatia ou fibrinólise, persistência de acidose, hiperpotassemia com olíguria ou anúria, hipoglicemia, ausência de produção de bile e de despertar, além da instabilidade hemodinâmica do paciente. Compete ao enfermeiro que atua no transplante hepático identificar nos pacientes, os fatores de risco da NFP do enxerto, que estão em sua esfera de ação e intervir na minimização dos mesmos. Essa situação clínica pode indicar uma imediata necessidade de retransplante

Tem-se como hipótese que existem fatores de risco para a não função primária do enxerto hepático no contexto específico dos transplantes no Brasil, não descritos na literatura mundial, e que impactam negativamente na sobrevida dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

2.1 Objetivo Geral

Analisar os riscos de não funcionamento primário do enxerto, em pacientes submetidos ao transplante hepático em um hospital universitário de Belo Horizonte – Minas Gerais, Brasil.

2.2 Objetivos específicos:

- * Estimar a incidência da NFP do enxerto em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático;
- * Avaliar os fatores de risco da NFP em um contexto brasileiro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios: propor uma análise de fatores de riscos da não função primária do enxerto hepático, a partir de escores propostos na literatura mundial, assim como identificar outros fatores de riscos do problema relativos ao contexto brasileiro. A pesquisa aqui proposta pode também trazer contribuições relevantes a partir de reflexões acerca dos resultados dos transplantes de fígado nesse contexto brasileiro e na produção de evidências para a prática de enfermagem, nessa área específica do cuidado em saúde.

Riscos: Trata-se de um seguimento clínico em um paciente transplantado com observação próxima da enfermagem e da equipe para avaliar o pós-operatório.

Riscos: não haverá riscos biológicos para o paciente uma vez que a coleta de dados será feita por meio da leitura de todos os prontuários dos pacientes submetidos ao transplante hepático, no HC UFMG, no período entre 1º janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2016. Será elaborado um instrumento de coleta dos dados do prontuário dos pacientes que, além dos dados demográficos e epidemiológicos do paciente deverá conter os fatores de risco da não função primária do enxerto conforme o DRI e o BAR e outros relativos ao contexto do hospital de estudo e não constante na literatura internacional e aqueles identificados na RIL.

Haveria um risco de quebra do sigilo que pode ser equacionado com um adequado treinamento da equipe que trabalhará com a pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa com pacientes transplantados do Hospital das Clínicas. O transplante hepático é uma cirurgia realizada há vários anos neste Hospital, com equipe experiente e bem treinada. O estudo tem o mérito de avaliar o sucesso e fatores de risco para o insucesso do

procedimento. Por se tratar de um procedimento de alto custo para o Sistema Público de Saúde, os fatores relacionados ao não funcionamento do enxerto hepático são de grande importância, por outro lado, conhecer os fatores que podem levar a este não funcionamento será importante para o melhor conhecimento para a seleção para o transplante e tratamento precoce dessa complicação

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de inclusão obrigatória apresentados.

Recomendações:

Treinamento adequado da equipe para lidar com aspectos relacionados ao sigilo sobre os prontuários dos doadores de órgãos e pacientes transplantados e suas famílias.

CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES :

Projeto importante não apenas em termos de acompanhamento dos pacientes mas também em termos de destinação futura para recursos em Saúde Pública e seleção de pacientes.

Considerações finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 16 de agosto de 2017

Vivian Resende
(Coordenador)