

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à**  
**Oftalmologia**

Pedro Henrique Faria Silva Trocoli Couto

**Características do doador, suas aplicações em  
índices de risco e na avaliação no tempo de vida útil  
do transplante hepático.**

Belo Horizonte

2020

Pedro Henrique Faria Silva Trocoli Couto

**Características do doador, suas aplicações em índices de risco e na avaliação no tempo de vida útil do transplante hepático.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Resposta inflamatória à agressão tecidual.

Linha de Pesquisa: Resposta sistêmica a transplante de órgãos e tecidos.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Belo Horizonte - MG  
2020

C871c Couto, Pedro Henrique Faria Silva Trocoli.  
Características do doador, suas aplicações em índices de risco e na avaliação no tempo de vida útil do transplante hepático [manuscrito]. / Pedro Henrique Faria Silva Trocoli Couto. - - Belo Horizonte: 2020.

63f.: il.

Orientador (a): Agnaldo Soares Lima.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Fígado. 2. Doadores de Tecidos. 3. Indicadores Básicos de Saúde. 4. Longevidade. 5. Dissertação Acadêmica. I. Lima, Agnaldo Soares. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 770

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



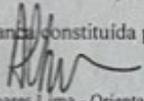
FOLHA DE APROVAÇÃO

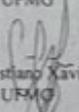
Características do doador, suas aplicações em índices de risco e na avaliação no tempo de vida útil do transplante hepático.

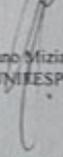
**PEDRO HENRIQUE FARIA SILVA TROCOLI COUTO**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração RESPOSTA INFLAMATÓRIA À AGRESSÃO TECIDUAL, linha de pesquisa Resposta Sistêmica a Transplantes de Órgãos e Tecidos.

Aprovada em 28 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Agnaldo Soares Lima - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Cristiano Xavier Lima  
UFMG

  
Prof(a). Adriano Miziara Gonzalez  
UNESP

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2020.

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Reitora:** Profa. Dra. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-Reitor:** Prof. Dr. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Dr. Fabio Alves da Silva Junior

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Dr. Mário Fernando Montenegro Campos

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Dr. Humberto José Alves

**Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:** Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Profa. Dra. Eli lola Gurgel Andrade

**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:** Prof.<sup>a</sup> Dra. Vivian Resende

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:** Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro

**Chefe do Departamento de Cirurgia:** Prof. Dr. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

**Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia:** Prof. Dr. Sebastião Cronemberger Sobrinho

### COLEGIADO

Prof.<sup>a</sup> Dra. Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Dr. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Dr. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Antônio Percope

**Representante Discente:** Artur William Caldeira Abreu Veloso

# AGRADECIMENTOS

*“A gratidão é a maior das virtudes e base para todas as demais.”*

Minha gratidão ao professor Agnaldo, pela oportunidade, receptividade, ensinamentos e suporte nessa longa e árdua caminhada que é a pós-graduação.

A minha esposa, Lidyane, companheira de todas as horas no mestrado, com seu apoio e ajuda incondicionais, mesmo com as intempéries de nossa gravidez.

A minha família, em especial a minha mãe, Conceição, que do fruto do seu esforço me trouxe até aqui. E aos meus avós Batista e Iva, exemplos que levarei para toda a vida.

Aos professores da Faculdade de Medicina da UFMG, na graduação e na pós-graduação por compartilharem seu conhecimento.

Aos preceptores do Hospital das Clínicas da UFMG e do A.C. Camargo Câncer Center, por me ensinarem o quão difícil é a cirurgia, como é prazeroso exercê-la e como é importante ensiná-la do jeito certo.

Aos colegas de faculdade e residências pelo que aprendemos juntos.

Aos colegas do Hospital da Baleia e do Hospital Metropolitano Dr. Célio de Castro, pela pronta ajuda e disponibilidade quando mais precisei.

Aos amigos, pelo encorajamento e apoio sempre.

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito das características demográficas, clínicas e laboratoriais do binômio doador-receptor e de variáveis relativas ao procedimento cirúrgico na sobrevida do enxerto hepático em 30 dias, tanto individualmente como agrupadas em índices de risco previamente descritos (MELD, D-MELD, DRI, SOFT, BAR e TRI). Adicionalmente, um novo índice de risco foi calculado com as variáveis que foram associadas à sobrevida do enxerto hepático na população estudada e comparado aos demais índices utilizados neste estudo. Trata-se de um estudo retrospectivo que utilizou informações de 471 transplantes hepáticos realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre 2008 e 2018. A variável desfecho foi tempo de vida útil do enxerto hepático (período entre a data do transplante hepático e a data do óbito/re-transplante). As variáveis explicativas foram: características demográficas, clínicas, laboratoriais tanto do receptor como do doador e variáveis relativas ao procedimento. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e modelos de regressão de Cox foram utilizados. Todas as variáveis que foram associadas à falha do enxerto na análise multivariada foram combinadas para calcular novo índice de risco (Belo Horizonte Risk Index - BHRI). A habilidade de predição de falha do enxerto (óbito ou re-transplante) em 30 dias do BHRI e de cada índice de risco calculado foi realizada comparando a área sob a curva ROC. Os resultados da análise multivariada evidenciaram que o IMC do doador (HR: 2,10, IC95%: 1,19-3,74) e do receptor (HR: 2,40, IC95%: 1,45-4,00), hospitalização do receptor imediatamente antes do transplante (HR: 3,70, IC95%: 2,25-6,07) e trombose de veia porta no receptor antes do transplante hepático (HR:2,14, IC95%: 1,20-3,81) foram independentemente associados a falha do enxerto hepático. Encontramos baixo poder de predição na falha do enxerto hepático dos índices de risco previamente descritos na literatura, com a área sob a curva ROC para esses índices variando de 0,47 para o DRI a 0,62 para o BAR. Uma performance discretamente melhor foi observada no índice desenvolvido neste estudo (BHRI) que obteve uma área sob a curva ROC de 0,66. Nossos resultados apontam que os fatores relacionados ao binômio doador-receptor devem ser levados em consideração pela equipe responsável pelo transplante dada a possibilidade de pior prognóstico em relação a sobrevida do enxerto, sem, entretanto, serem utilizados para contra-indicar o procedimento. O baixo poder de predição da falha do enxerto hepático dos índices de risco previamente descritos na presente população provavelmente é decorrente das diferenças entre as populações utilizadas para a elaboração destes. Estudos adicionais que promovam adaptações desses índices para as características de cada população podem trazer um melhor pareamento doador-receptor, permitindo a utilização de doadores com critérios expandidos e diminuindo a lista de espera para o enxerto hepático.

**Palavras-chave:** Transplante de fígado, doadores de tecidos, índices de risco.

## ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effect of the demographic, clinical, and laboratory characteristics of the donor-recipient binomial and of variables related to the procedure on liver graft survival in 30 days, either individually or grouped in previously described risk indices (MELD, D-MELD, DRI, SOFT, BAR and TRI). Additionally, a new risk index was calculated with the variables that were associated with liver graft survival in the population studied and compared to the other indices used in this study. We carried out a retrospective study that used information from 471 liver transplants performed at the Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais from 2008 through 2018. The outcome was the survival time of the liver graft (period between the date of the liver transplant and the date of death/re-transplant). The explicative variables were: demographic, clinical, and laboratory characteristics of both recipient and donor, and variables related to the procedure. Kaplan-Meier survival curves and Cox regression models were used. All variables that were associated with graft failure in the multivariate analysis were used to calculate a new risk index (Belo Horizonte Risk Index - BHRI). The ability to predict graft failure within 30 days of the BHRI and each calculated risk index was performed comparing the area under the ROC curve. The multivariate analysis showed that the BMI of the donor (HR: 2.10, 95%CI: 1.19-3.74) and of the recipient (HR: 2.40, 95%CI: 1.45-4.00), hospitalization of the recipient immediately before transplantation (HR: 3.70, 95%CI: 2.25-6.07) and portal vein thrombosis in the recipient before liver transplantation (HR: 2.14, 95%CI: 1.20-3.81) were independently associated with liver graft failure. The risk indices previously described in the literature demonstrated a low predictive power of the hepatic graft failure and the area under the ROC curve for these indices ranged from 0.47 for the DRI to 0.62 for the BAR. A slightly better performance was observed in the index developed in this study (BHRI), which obtained an area under the ROC curve of 0.66. Our results suggest that the characteristics related to the donor-recipient binomial should be taken into account by the surgical team at the transplant, given the possibility of a worse prognosis in relation to graft survival, however this information should not be used to contraindicate the procedure. The low predictive power for liver graft failure obtained using the risk indices previously described in the literature that we found in the present study is probably due to the differences between the populations used in the current analysis from other populations used for the elaboration of the previous indices. Additional studies to promote adaptations of these indices to the characteristics of each population can bring a better donor-recipient matching, allowing the use of expanded criteria donors and reducing the waiting list for the liver graft.

**Keywords:** Liver Transplantation, tissue donors, risk indices.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Características do doador (idade, índice de massa corpórea, causa de morte encefálica, presença de esteatose) e local de retirada do órgão segundo o tempo de isquemia fria. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.....34
- Figura 2** –Características do doador (idade, índice de massa corpórea, causa de morte encefálica), local de retirada do órgão e de tempo de isquemia fria segundo a presença de esteatose hepática. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018. ....35
- Figura 3** – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier das variáveis relativas ao doador que foram associadas ao tempo de sobrevida do enxerto hepático em 30 dias a um valor de  $p < 0,20$ . Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.....38
- Figura 4** – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier da variável relativa ao procedimento que foi associada ao tempo de sobrevida do enxerto hepático em 30 dias a um valor de  $p < 0,20$ . Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.....39
- Figura 5** – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier das variáveis relativas ao receptor que foram associadas ao tempo de sobrevida do enxerto hepático em 30 dias a um valor de  $p < 0,20$ . Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.....40
- Figura 6** – Comparação da habilidade de predição da falha do enxerto em 30 dias por meio da curva ROC de cada índice de risco calculado. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.....42
- Figura 7** – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier dos tempos de sobrevida do enxerto hepático em 30 dias segundo índices de risco. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.....43

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Descrição de características do doador dos transplantes hepáticos dos receptores do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (n=471).....31
- Tabela 2** – Descrição de características relativas aos procedimentos cirúrgicos dos transplantes hepáticos do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (N=471).....33
- Tabela 3** – Descrição de características relativas ao receptor de transplantes hepáticos do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (N=471).....36
- Tabela 4** – Modelo final de regressão de Cox com as características do doador, procedimento e receptor que foram associadas a falha do enxerto hepático em 30 dias. Hospital das Clínicas UFMG, (2008-2018).....41

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

D-MELD – D-Model for End-Stage Liver Disease

DRI – Donor Risk Index

SOFT – Survival Outcome Following Liver Transplantation

BAR – Balance of Risk

TRI – Transplant Risk Index

BHRI – Belo Horizonte Risk Index

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

TIPS – Transjugular Intra-Hepatic Porto-systemic Shunt

PMP – Por milhão de população

HIV – Human immunodeficiency virus

IMC – Índice de massa corpórea

TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica

TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética

TIF – Tempo de isquemia fria

RNI – Relação normalizada internacional

AVE – Acidente vascular encefálico

TCE – Trauma crânio-encefálico

GGT- Gama glutamil transferase

FA – Fosfatase alcalina

BT – Bilirrubina Total

CTI – Centro de terapia intensiva

COD – Causa da morte do doador

DCD – Morte após parada cardíaca do doador

HR – Hazard Ratio

EUA – Estados Unidos da América

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Revisão da literatura .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Índices de risco .....</b>	<b>17</b>
2.1.1	MELD .....	18
2.1.2	DRI .....	18
2.1.3	SOFT .....	18
2.1.4	D-MELD .....	19
2.1.5	BAR.....	19
2.1.6	TRI .....	19
<b>3</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral .....</b>	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Método .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho do estudo e população .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2</b>	<b>Coleta de dados.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3</b>	<b>Variáveis do estudo .....</b>	<b>23</b>
4.3.1	Sobrevida do enxerto hepático .....	23
4.3.2	Variáveis ligadas ao doador .....	23
4.3.3	Variáveis ligadas ao procedimento .....	24
4.3.4	Variáveis ligadas ao receptor .....	25
4.3.5	Cálculo dos índices de risco .....	26
<b>4.4</b>	<b>Análise de dados .....</b>	<b>28</b>
<b>4.5</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Limitações do estudo.....</b>	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>Referências bibliográficas .....</b>	<b>53</b>
	<b>ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.....</b>	<b>60</b>

## 1 Introdução

A primeira série de transplantes hepáticos em humanos foi publicada por Starzl (1) em 1963. Nesse trabalho a importância do doador e da qualidade do órgão foram ressaltados e, dentre as conclusões do trabalho, foi relatada que é de fundamental importância o encontro de um órgão viável e pouco danificado. Entretanto, uma avaliação objetiva do enxerto hepático, que leva em conta dados precisos sobre o doador, e não apenas o julgamento do cirurgião responsável, ainda não faz parte do processo de decisão quanto a utilização e alocação do enxerto hepático.

Atualmente, a definição de quem deve receber prioritariamente o enxerto hepático se faz através do Model for End-stage Liver Disease (MELD). O MELD foi desenvolvido em 2000 (2) para a utilização na avaliação da sobrevida do hepatopata crônico após ser submetido ao TIPS (Shunt porto-sistêmico transjugular intra-hepático) e, posteriormente, após validação, tem sido utilizado como um índice de gravidade para pacientes com doença hepática terminal (3). O MELD foi adotado para ordenar as listas de espera nos Estados Unidos a partir de 2002 e no Brasil em 2006 e não leva em conta aspectos relacionados ao doador. A nova conformação da lista de espera com o uso do MELD é considerada mais justa por priorizar o fornecimento do enxerto hepático para o paciente mais doente, diminuindo o tempo de espera na lista para pacientes mais graves, mas não interferiu no problema da falta de órgãos para a doação.

O Brasil é um dos países que mais realiza transplantes hepáticos em número absoluto. Entretanto, o número de doadores por milhão de população (pmp) em 2018 era de 10,5 (4), ainda distante da Espanha, país com alto número de doadores na população, com cerca de 30 pmp (5).

Uma das opções para aumento no número de doadores de fígado seria o transplante intervivos. Entretanto, após um incremento inicial no uso de doadores vivos no final da década de 1990 e início dos anos 2000 no Brasil, iniciou-se um quadro de declínio importante no transplante intervivos de fígado para adultos (6). Uma outra opção para o aumento da população doadora seria a utilização de doadores com critérios expandidos, que são definidos como aqueles doadores com

fatores de risco que podem aumentar a incidência de disfunção e mal funcionamento do enxerto, piorando o desfecho do transplante (7, 8). Faz-se então de suma importância o estudo dos aspectos referentes aos doadores de enxerto hepático e qual o impacto de cada aspecto no desfecho do transplante.

Porém, apenas os fatores de risco relacionados aos doadores são insuficientes em um cenário complexo, em que as condições técnicas do transplante e o quadro clínico dos receptores também impactam nos resultados finais do transplante hepático. Daí a importância do desenvolvimento e estudo de índices de risco que permitem a equipe transplantadora melhorar a habilidade em prever desfechos, levando a uma decisão mais adequada e objetiva no pareamento doador-receptor (9), inclusive auxiliando na questão ética que envolve a doação de órgãos não ideais, e permite uma decisão de pacientes e médicos baseadas em critérios objetivos.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito prognóstico das características demográficas, clínicas, laboratoriais e relativas ao procedimento do binômio doador-receptor no transplante hepático individualmente e agrupadas em índices de risco entre pacientes que receberam os enxertos hepáticos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre 2008 e 2018.

O principal benefício pretendido com este estudo é uma melhor compreensão sobre o binômio doador-receptor de fígado que, em nosso meio, assume características diferentes das observadas em outros países. A melhor seleção de um enxerto hepático a um determinado receptor pode produzir resultados melhores em sobrevida do paciente e do enxerto, índices notadamente inferiores em nosso meio, quando comparado aos índices europeus e americanos. Além disso, a classificação de risco a ser utilizada poderá auxiliar em definições de protocolos para melhorar os resultados do transplante de fígado.

## 2 Revisão da literatura

A crescente demanda por transplantes de órgãos e mortalidade na fila de espera em um contexto de baixa disponibilidade dos mesmos suscita a necessidade de melhorias na distribuição dos enxertos. Nesse cenário, uma melhor alocação de órgãos passa a ser um dos objetivos centrais no processo dos transplantes de órgãos e, portanto, a pesquisa de fatores de risco relacionados tanto aos receptores quanto aos doadores de órgãos é fundamental (9). No transplante hepático, a análise de características demográficas, clínicas e laboratoriais dos doadores e receptores de fígado teria por objetivo uma melhor alocação de órgãos e, assim, oferecer a determinado paciente um órgão ao qual fará “bom uso”, com uma sobrevida satisfatória (10). Entretanto, na atual conjuntura essa avaliação é parcial e o enxerto oferecido é definido apenas como aceitável ou não para o receptor.

Dentre os fatores demográficos relacionados ao doador há uma grande discussão sobre o efeito da idade, do sexo e da raça/cor da pele. O impacto da idade do doador no transplante hepático traz resultados contraditórios. Os estudos que levaram à construção de vários índices de risco como DRI (Donor Risk Index) (11), SOFT (Survival Outcomes Following Liver Transplantation)(12), D-MELD(13) e BAR (Balance of Risk) (14) apresentaram a idade avançada do doador como importante fator de risco para falha do enxerto relacionado ao transplante hepático (15). Estudo que levava em conta apenas doadores vivos (n=315) concluiu que doadores mais jovens no transplante inter-vivos era um fator que melhorava a sobrevida do receptor no transplante entre adultos (16). Entretanto, apesar de vários resultados desfavoráveis, pesquisas mais recentes apresentam achados mais promissores, mostrando ausência de diferenças significativas no resultado final do transplante com uso de doadores mais idosos (17). Meta-análise de 2017 (18) com intenção de comparar o resultado de transplantes hepáticos de receptores que receberam órgãos de doadores com mais e menos que 70 anos, avaliou 8 estudos e um total de 4376 pacientes, dos quais 879 receberam o enxerto de doadores com mais de 70 anos. A conclusão foi que órgãos provenientes de doadores com mais de 70 anos não adicionaram riscos relacionados ao órgão no desfecho e, inclusive, a sobrevida em 1 ano foi igual para os 2 grupos. Assim, os resultados dessa meta-análise sugerem que apesar da idade avançada do doador ser considerada um dos

parâmetros para classificação de doadores com critérios expandidos (19), seria válido considerar a reavaliação de índices de risco que incorporam a idade do doador para melhorar os resultados dos transplantes hepáticos e aumentar o número de doadores disponíveis (20). Por outro lado, estudo que utilizou base de dados de vários países da Europa (20) evidenciou que o aumento da idade do doador estava relacionado com aumento de risco de falha do enxerto de forma contínua. O estudo mostrou, ainda, que esse risco aumentava mesmo em faixas etárias mais baixas (entre 20 e 30 anos de idade, por exemplo), demonstrando que não há necessariamente um ponto de corte para a idade.

Já o sexo do doador não se apresentou como fator de risco para a sobrevida do receptor do enxerto hepático em nenhum dos seguintes índices de risco: DRI, D-MELD, SOFT, BAR e TRI (Transplant Risk Index) (21). Por outro lado, meta-análise (19) que considerou 7 estudos, com um total de 3935 casos, encontrou diferença significativa na sobrevida do enxerto quando o doador era do sexo feminino e o receptor do sexo masculino. Estudo prévio realizado em uma única instituição em 2016 (22) que analisou 2144 pacientes encontrou prognósticos piores com essa mesma combinação: doador do sexo feminino e receptor do sexo masculino. Entretanto, ambos os artigos consideram que múltiplos fatores de confusão podem explicar essa associação e que não é apenas o sexo feminino da doadora que seja a causa dos resultados piores. Elencaram-se alterações hormonais, maior suscetibilidade a lesão isquêmica e diferença de tamanho entre o binômio doador-receptor como possíveis confundidores.

Quanto a raça do doador, dentre os estudos que originaram os índices de risco, o DRI mostrou que enxertos de doadores da raça/cor da pele preta resultavam em pior prognóstico do transplante hepático. Estudo de 2010 (23) que analisou dados de 10.874 transplantes hepáticos não encontrou diferença significativa na falha do enxerto entre afro-americanos e caucasianos. Em estudo de 2016 (24), que analisou o transplante hepático em receptores HIV-positivos, também não houve impacto no resultado final do transplante quanto não havia o pareamento de raça entre doador e receptor. Por outro lado, estudo de 2019 (25) mostrou que, dentre receptores acometidos por hepatite C, os indivíduos pretos se beneficiavam ao receber órgãos de doadores da mesma raça/cor da pele.

Já entre os inúmeros fatores clínicos relacionados ao doador destaca-se a causa da morte encefálica, já que essa variável foi preditora de mortalidade tanto nos estudos deram origem ao DRI como no SOFT. Nesses estudos, a morte encefálica do doador resultante de um acidente vascular encefálico foi um fator de risco associado ao pior prognóstico no resultado do transplante hepático. Entretanto, não houve diferença significativa na sobrevida após o transplante hepático segundo causa da morte no estudo que deu origem ao TRI.

Outro fator de risco frequentemente analisado nos estudos que deram origem aos índices de risco com variáveis do doador foi o índice de massa corpórea (IMC), provavelmente, devido a relação deste fator com a presença de esteatose no enxerto (26) (27), que poderia levar a uma diminuição da função do mesmo. De fato, estudo conduzido com 163 indivíduos, encontrou que pacientes que receberam órgãos de doadores com IMC maior que 30 tiveram significativamente maior incidência de disfunção precoce do enxerto (22). Entretanto, o IMC do doador não foi um fator de risco associado a pior sobrevida no transplante hepático nos índices DRI, SOFT, BAR e TRI. O mesmo foi encontrado no estudo de Yoo *et al* (28) em análise retrospectiva de 22.303 pacientes, que não encontrou relação entre IMC do doador e sobrevida do enxerto precoce ou tardia.

Dentre os exames laboratoriais para avaliação referente ao fígado realizados no doador antes da retirada do enxerto, a transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e a transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), que são representativos de lesão ou disfunção hepática, foram avaliadas nos estudos originais do DRI, SOFT e TRI, mas em nenhum deles essas enzimas foram associadas independentemente à mortalidade do receptor. De forma semelhante, estudo de 2015 (29) que analisou valores de TGP de 1348 doadores também não encontrou diferenças significativas na falha do enxerto ou mortalidade do receptor em 1 ano de seguimento, mesmo com alterações muito grandes de TGO.

Os mesmos estudos que deram origem aos índices de risco citados acima também avaliaram exames de função renal no doador (ureia e creatinina) e não encontraram diferenças significativas em relação a sobrevida pós-transplante. Por outro lado, no estudo que originou o TRI a hipernatremia no doador apresentou-se como fator de risco independente para mortalidade pós-transplante hepático. Da mesma forma,

Totsuka *et al* (30) mostrou que o sódio sérico do doador maior que 155 era fator de risco independente para pior sobrevida do enxerto. Ressalta-se, que há evidências de que nos casos de sucesso no tratamento da hipernatremia, mesmo que parcial, os níveis de sódio sérico deixam de impactar na sobrevida do enxerto (31) (32). Apesar desses achados, a relação entre níveis de sódio e a sobrevida do enxerto hepático é ainda controversa, já que estudo de Mangus *et al* (33) não demonstrou impacto do sódio sérico do doador na sobrevida pós-transplante. Revisão de Nemes *et al* de 2016 (34) considera que a hipernatremia no doador faz com que o mesmo seja considerado de critério expandido, mas não contraindica a utilização do órgão. Entretanto, deve-se sempre considerar que o acúmulo de fatores do risco pode prejudicar o resultado final do transplante hepático.

Dentre os fatores relacionados ao procedimento de retirada e alocação do enxerto, o tempo de isquemia fria (TIF) merece destaque, já que o TIF prolongado foi considerado como fator de risco para pior sobrevida do paciente nos estudos que originaram o DRI, BAR e SOFT. Meta-análise de 2008 (35) que avaliou 26 estudos considerou o TIF como um bom preditor da sobrevida precoce do enxerto. Outro estudo (36), realizado em um único centro com 350 pacientes, encontrou relação significativa do TIF com a presença de disfunção precoce do enxerto, mas não com a sobrevida do paciente ou do enxerto. O mesmo estudo demonstrou que a distância entre o hospital em que se encontra o doador e o local do transplante influi significativamente no TIF. Entretanto, Mangus *et al* (37) não encontrou diferença significativa na sobrevida do receptor quando os órgãos eram divididos pela origem (local, regional ou nacional).

## **2.1 Índices de risco**

O agrupamento dos diversos fatores de risco relacionados ao doador, ao procedimento e ao receptor propiciou a criação de índices de risco, que conseguem relacionar o binômio doador-receptor, propondo uma distribuição de órgãos diferente da que utilizamos atualmente baseada no conceito de “o mais doente primeiro”. Entre esses índices destacam-se MELD, DRI, SOFT, D-MELD, BAR e TRI.

### **2.1.1 MELD**

O Model for End-Stage Liver Disease (MELD) (3), foi desenvolvido primariamente para avaliar o prognóstico de pacientes que foram submetidos a shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular (2). Posteriormente, observou-se que era um preditor eficiente da sobrevida do paciente acometido por doença hepática e tornou-se o índice utilizado para alocação de pacientes em filas de espera para transplante hepático. O MELD utiliza parâmetros objetivos do paciente candidato a receber transplante hepático (bilirrubina sérica, creatinina sérica e RNI). Apesar de ser um bom preditor de sobrevida no paciente com insuficiência hepática, mostrou-se inadequado para avaliar o prognóstico do paciente após o transplante.

### **2.1.2 DRI**

O Donor Risk Index (DRI) (11), avalia os fatores relacionados ao doador associados à falha do enxerto e, com isso, objetiva facilitar as decisões quanto a aceitar ou não o órgão disponível para determinado receptor. Após análise de diversas variáveis, foram identificados fatores relativos ao doador e ao procedimento que foram independentemente associados a sobrevida após o transplante hepático a saber: idade, raça, altura, causa da morte do doador, utilização de órgão partido, TIF e origem do órgão doado (em relação a localidade). Dentre as desvantagens do DRI estão a ausência de dados importantes do doador como a presença de esteatose e de dados do receptor (38). Há de se ressaltar que o TIF, embora muito importante no DRI, só tem seu valor final definido após o aceite e o implante do enxerto.

### **2.1.3 SOFT**

O Survival Outcome Following Liver Transplantation (SOFT) (12) combina variáveis relacionadas ao doador e ao receptor criando um índice que prediz a mortalidade após o transplante hepático em 3 meses. Desse modo, o SOFT pretende facilitar a decisão, em tempo real, de transplantar ou não determinado enxerto hepático. Dentre as suas limitações está o fato de considerar muito mais fatores de risco relacionados ao receptor, o que faria dele um instrumento sub-ótimo para avaliar o risco do doador (38).

#### **2.1.4 D-MELD**

O D-MELD (13), índice derivado do MELD, mas que também considera a idade do doador, visa ser um escore mais simples comparado aos demais índices. A inclusão da idade do doador no D-MELD baseia-se no fato, corroborado pela literatura, de que o fator prognóstico proveniente do doador que é mais influente na sobrevida do enxerto hepático seria a idade. De fato, quanto menor valor do D-MELD melhor a sobrevida dos pacientes após o transplante. O potencial benefício da utilização desse índice seria a melhor alocação de órgãos, além da detecção de transplantes hepáticos cujo risco faria do mesmo um procedimento fútil. Entretanto, sua exagerada simplicidade exclui fatores intervenientes importantes, que poderiam auxiliar na avaliação do risco para doadores mais idosos (38)

#### **2.1.5 BAR**

O Balance of Risk (BAR) (14), surgiu da intenção de criar um escore que seja facilmente aplicável, combinando poucos fatores, independentes, relacionados com o doador e o receptor de transplante hepático. No desenvolvimento deste modelo, foram identificados os seguintes fatores preditores com significância estatística: MELD, TIF, idade do receptor, idade do doador, transplante hepático prévio e tipo de suporte na época do transplante. Por meio de regressão logística foi elaborado o escore, que varia de 0 a 27 pontos. O escore pode ser útil ao alocar órgãos para receptores específicos, principalmente, aqueles relacionados a combinação doador/receptor desfavoráveis. Por outro lado, uma grande parcela dos transplantes situa-se na categoria de transplantes favoráveis, o que prejudica o seu poder de análise discriminatória (38).

#### **2.1.6 TRI**

O Transplant Risk Index (TRI) (21) foi desenvolvido após estudo, em uma única instituição, que visava a comparação com outros índices já existentes (DRI, D-MELD, SOFT e BAR), além de ter incluído variáveis que não foram coletadas nas bases de dados utilizadas na elaboração dos demais índices. No estudo original, o TRI se mostrou melhor que os demais índices comparados, mas cabe ressaltar que

a população analisada foi a mesma que deu origem ao índice e era menor que a dos estudos dos outros índices.

## **3 Objetivos**

### **3.1 Objetivo geral**

Investigar o efeito das características demográficas, clínicas, laboratoriais e relativas ao procedimento do binômio doador-receptor na sobrevida do enxerto hepático em 30 dias, analisando-as tanto individualmente como agrupadas em índices de risco, entre pacientes que receberam os enxertos hepáticos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre 2008 e 2018.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais e referentes ao procedimento cirúrgico de transplante hepático do binômio doador-receptor;
- Investigar o efeito das características demográficas, clínicas, laboratoriais e referentes ao procedimento (transplante hepático) do binômio doador-receptor na sobrevida do enxerto em 30 dias;
- Calcular os índices de risco (MELD, DRI, SOFT, D-MELD, BAR e TRI) na população estudada;
- Comparar os índices de risco estudados quanto a predição de óbito ou re-transplante hepático;
- Desenvolver um índice de risco baseado nas variáveis analisadas que foram estatisticamente significantes na população estudada;
- Comparar o novo índice desenvolvido aos demais índices utilizados no estudo quanto a predição de óbito ou re-transplante hepático.

## 4 Método

### 4.1 Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo retrospectivo que utilizou informações de doadores e receptores envolvidos em transplantes hepáticos realizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais entre 2008 e 2018.

No período analisado foram realizados 512 transplantes hepáticos. Desses 512 transplantes, foram excluídos para o presente estudo os pacientes cujos óbitos ocorreram durante o procedimento do transplante hepático, mas nos quais o enxerto ainda não havia sido alocado (n=4). Foram excluídos também pacientes submetidos a re-transplante de urgência (n=20) e pacientes com idade menor que 12 anos (n=17). Assim, a amostra utilizada na análise deste estudo foi de 471 pacientes.

### 4.2 Coleta de dados

Os dados de doadores do enxerto e receptores de fígado envolvidos no estudo foram obtidos por pesquisa eletrônica no *software* “Zeus”, dedicado ao gerenciamento dos transplantes de fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG.

O preenchimento dos dados referentes ao doador foi realizado pela equipe responsável (enfermeiros e cirurgiões) pela retirada do órgão. Já o preenchimento dos dados referentes ao receptor foi realizado por diferentes sujeitos durante a assistência aos pacientes: 1) dados referentes ao atendimento ambulatorial foram inseridos pela equipe assistente (médicos e enfermeiros) no ambulatório de transplante hepático no HC-UFMG; 2) dados referentes ao procedimento cirúrgico do transplante hepático foram inseridos pelo cirurgião responsável; e 3) dados referentes ao período de internação após o transplante hepático foram inseridos pela equipe médica assistente.

### **4.3 Variáveis do estudo**

#### **4.3.1 Sobrevida do enxerto hepático**

O tempo de vida útil do enxerto hepático foi medido em dias e consistiu no período entre a data do transplante hepático e a falha do mesmo, considerada como a data do óbito do paciente ou do re-transplante hepático (10). Em caso de óbito ocorrido no mesmo dia do transplante, para fins de análise foi considerado 1 dia de sobrevida. Para os enxertos funcionantes após o fim o período estudado foi considerada a data da coleta dos dados, 27/10/2018, para fins de censura.

No presente trabalho foi considerada para análise a sobrevida em 30 dias após o transplante hepático.

#### **4.3.2 Variáveis ligadas ao doador**

Foram utilizadas as seguintes variáveis demográficas do doador: idade no dia da retirada do órgão (medida em anos e categorizada na análise em maior ou menor que 55 anos); sexo (masculino e feminino); e raça/cor da pele (leucodermo, faiodermo e melanodermo).

As variáveis clínicas consideradas foram: índice de massa corpórea (IMC), causa da morte encefálica, necessidade de infusão de qualquer droga vasoativa antes da retirada do enxerto (sim e não) e temperatura corpórea antes da retirada do órgão ( $\leq 35\text{ °C}/>35\text{ °C}$  e  $\leq 37,6\text{ °C}/ > 37,6\text{ °C}$ ).

O IMC foi obtido através da fórmula  $(\text{Peso}) / (\text{Altura} \times \text{Altura})$ , sendo considerado o último peso aferido antes da doação (em quilogramas) e a altura aferida do paciente (em metros). Essa variável foi categorizada na análise em eutrófico (menor que 25), sobrepeso (maior ou igual a 25 e menor que 30) e obeso (maior ou igual a 30).

A causa da morte encefálica foi categorizada em acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico, AVE isquêmico, traumatismo crânio-encefálico (TCE), Hipóxia ou anóxia e outros para posterior aplicação nos índices de risco. Já para a análise de

sobrevida essa variável foi categorizada em AVE (hemorrágicos e isquêmicos), TCE e Outros (hipóxia, anóxia e outros).

Também foram utilizadas as seguintes variáveis laboratoriais, cujos resultados foram os mais recentes antes do início da retirada do enxerto do doador: creatinina sérica medida em mg/dl (menor ou igual a 1,2mg/dl e maior que 1,2mg/dl); ureia sérica medida em mg/dl (menor ou igual a 40,0mg/dl e maior que 40,0mg/dl); sódio sérico medido em mmol/l (menor ou igual a 145,0mg/dl e maior que 145,0mg/dl); potássio sérico medido em mmol/l (menor ou igual a 5,5mmol/l e maior que 5,5mmol/l); TGO medida em U/l (categorizada em quartis); TGP medida em U/l (categorizada em quartis); fosfatase alcalina (FA) medida em U/l (categorizada em quartis); gama glutamil-transferase (GGT) medida em U/l (categorizada em quartis); bilirrubina total (BT) medida em mg/dl (menor ou igual a 1,8mg/dl e maior que 1,8mg/dl); relação normatizada internacional (RNI), categorizada em quartis; atividade de protrombina (menor ou igual a 70,0% e maior que 70,0%).

#### **4.3.3 Variáveis ligadas ao procedimento**

Foram utilizadas as seguintes variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico de transplante hepático: local de retirada do órgão (cidades da região metropolitana de Belo Horizonte, demais localidades do estado de Minas Gerais e fora do estado de Minas Gerais); necessidade de partição do órgão (sim e não); TIF; tempo de isquemia total; e aspecto do órgão.

O TIF, medido em horas, foi obtido pela subtração da hora da clampagem do órgão no doador, da hora da reperfusão do órgão no receptor. O TIF foi categorizado em três formas diferentes para análise e comparação com literatura diversa: 1) menor ou igual a 6 horas e maior que 6 horas; 2) menor ou igual a 8 horas e maior que 8 horas e 3) menor ou igual a 12 horas e maior que 12 horas. O tempo de isquemia total, medido em horas, foi calculado pela subtração entre clampagem no doador e reperfusão no receptor (esta variável foi utilizada somente para cálculo de índices de risco).

A necessidade de partição do órgão (sim e não) foi utilizada somente para cálculo de índices de risco.

O aspecto do órgão foi obtido pela classificação feita pelo cirurgião responsável pela retirada do órgão, que considerou o aspecto visual do enxerto. Essa variável foi categorizada em ausência de esteatose (normal) e presença de esteatose (esteatose leve, moderada e grave).

#### **4.3.4 Variáveis ligadas ao receptor**

As variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais ligadas ao receptor consideradas no presente estudo foram as que compõem os índices de risco que foram calculados neste estudo.

Foi utilizada a seguinte variável demográfica do receptor: idade na data do transplante (medida em anos e categorizada em menor que 55 anos e maior ou igual a 55 anos).

As variáveis clínicas consideradas foram: IMC (obtido e categorizado na mesma forma que o IMC do doador); condição médica do receptor imediatamente antes do transplante; necessidade de suporte vital pré-transplante (sim e não); história prévia de qualquer cirurgia na topografia abdominal antes do transplante (sim e não); presença de ascite antes do transplante hepático (sim e não); relato de encefalopatia hepática antes do transplante hepático (sim e não); presença de trombose de veia porta antes do transplante hepático (sim e não); sangramento portal até 48 horas antes do transplante (sim e não); transplante hepático prévio (sim e não); necessidade prévia de diálise antes do transplante hepático (sim e não).

A condição médica do receptor imediatamente antes do transplante foi categorizada para o cálculo dos índices de risco: em paciente em regime ambulatorial, internado em enfermaria e internado em centro de terapia intensiva (CTI). Para a análise de sobrevivência, os pacientes internados em enfermaria e CTI foram agrupados na categoria hospitalizados.

A necessidade de suporte vital pré-transplante foi a demanda do paciente por receber algum tipo de suporte substitutivo (ventilação mecânica, hemodiálise ou infusão de drogas vaso ativas) imediatamente antes do transplante.

Também foram utilizadas as seguintes variáveis laboratoriais, cujos resultados considerados são os obtidos com data mais próxima antes do início do implante do enxerto no receptor: creatinina sérica medida em mg/dl (menor ou igual a 1,2mg/dl e maior que 1,2mg/dl); RNI (categorizado em quartis); albumina sérica medida em g/dl (menor que 3,5g/dl e maior ou igual e 3,5g/dl); e sorologia para hepatite C (Anti-HCV), que considerou o último valor disponível antes do transplante e foi categorizada como positiva ou negativa.

#### **4.3.5 Cálculo dos índices de risco**

##### **4.3.5.1 MELD**

O MELD foi calculado utilizando 3 variáveis numéricas do receptor (bilirrubina total sérica, creatinina sérica e RNI) e aplicada a modelo matemático que fornece um escore(3).

##### **4.3.5.2 DRI**

O DRI foi calculado conforme artigo original de Feng *et al* (11), utilizando as variáveis idade do doador, causa da morte do doador (COD), raça do doador, morte após parada cardíaca do doador (DCD), partição do órgão, altura do doador, local de retirada do órgão e TIF, através da formula: “Donor risk index =  $\exp[(0.154 \text{ se } 40 \leq \text{idade} < 50) + (0.274 \text{ se } 50 \leq \text{idade} < 60) + (0.424 \text{ se } 60 \leq \text{idade} < 70) + (0.501 \text{ se } 70 \leq \text{idade}) + (0.079 \text{ se } \text{COD} = \text{anóxia}) + (0.145 \text{ se } \text{COD} = \text{AVE}) + (0.184 \text{ se } \text{COD} = \text{outras}) + (0.176 \text{ se } \text{raça} = \text{afro-americano}) + (0.126 \text{ se } \text{raça} = \text{outras}) + (0.411 \text{ se } \text{DCD}) + (0.422 \text{ se } \text{órgão partido}) + (0.066 ((170 - \text{altura})/10)) + (0.105 \text{ se } \text{órgão disponibilizado na mesma região}) + (0.244 \text{ se } \text{órgão disponibilizado nacionalmente}) + (0.010 \times \text{tempo de isquemia fria})]$ ”.

##### **4.3.5.3 SOFT**

O SOFT foi calculado conforme artigo original de Rana *et al* (12) com a formação de um escore que corresponde a somatória de pontos alocados para determinadas variáveis do receptor, doador e procedimento cirúrgico. As variáveis utilizadas e suas pontuações para formação do escore são: idade do receptor maior que 60 anos

(4 pontos), IMC do receptor maior que 35 (2 pontos), 1 transplante prévio (9 pontos), 2 transplantes prévios (14 pontos), cirurgia abdominal prévia no receptor (2 pontos), albumina sérica do receptor menor que 2,0 g/dl (2 pontos), diálise no receptor antes do transplante (3 pontos), internação em CTI antes do transplante (6 pontos), Internação em enfermaria antes do transplante (3 pontos), MELD maior que 30 (4 pontos), necessidade de suporte vital (9 pontos), presença de encefalopatia (2 pontos), presença de trombose de veia porta (5 pontos), presença de ascite (3 pontos), sangramento portal 48 horas antes do transplante (6 pontos), Idade do doador entre 10 e 20 anos (menos 2 pontos), idade do doador maior que 60 anos (3 pontos), AVE como causa da morte do doador (2 pontos), creatinina do doador maior que 1,5 mg/dl (2 pontos), órgão obtido em alocação nacional (2 pontos) e TIF menor que 6 horas (menos 3 pontos).

#### **4.3.5.4 D-MELD**

O D-MELD (13) é calculado pelo produto do MELD pela idade do doador.

#### **4.3.5.5 BAR**

O BAR foi calculado com utilização de calculadora cujo endereço eletrônico é disponibilizado no artigo original de Dutkowsiki *et al* (14), e utiliza as seguintes variáveis: MELD, re-transplante prévio, necessidade de suporte vital, idade do receptor, TIF e idade do doador.

#### **4.3.5.6 TRI**

O TRI foi calculado utilizando a equação disponibilizada no artigo original de Stey *et al* (21) que leva em consideração a idade do doador, sódio sérico do doador, tempo de isquemia total, creatinina do receptor, RNI do receptor, sorologia de hepatite C do receptor e altura do doador. A equação utilizada pode ser visualizada abaixo:

Transplant Risk Index =  $\text{Exp} [(0.008 * \text{idade do doador}) + (0.013 * \text{Pico de sódio sérico do doador}) + (0.041 * \text{tempo de isquemia total}) + (0.070 * \text{creatinina sérica do receptor}) + (0.041 * \text{RNI do receptor}) + (-0.006 \text{ se o receptor é acometido por hepatite C}) + (-0.021 * \text{altura do doador} * 0.393701)]$ .

#### 4.4 Análise de dados

A análise descritiva de todas as variáveis relacionadas ao doador, procedimento cirúrgico, receptor e dos índices de risco calculados foi realizada utilizando média e desvio padrão para variáveis contínuas e frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas. A variável tempo de isquemia fria (<12 e ≥12 horas) foi descrita segundo idade do doador, IMC do doador, causa da morte do doador, presença ou não de esteatose e local de origem do órgão. Adicionalmente, o aspecto do órgão (presença ou ausência de esteatose) foi descrita segundo a idade do doador, IMC do doador, causa da morte do doador, tempo de isquemia fria e local de origem do órgão.

O tempo de vida útil do enxerto hepático foi a variável desfecho utilizada para investigar o efeito das características demográficas, clínicas, laboratoriais e referentes ao procedimento (transplante hepático) do binômio doador-receptor na sobrevida do enxerto em 30 dias. Para a análise univariada foram estimadas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e utilizado o teste de log rank. Posteriormente, as variáveis que tiveram associação com o tempo de vida útil do enxerto com  $p < 0,20$  no teste de log rank foram incluídas em análise multivariada utilizando modelos de regressão de Cox. As variáveis que foram estatisticamente associadas ( $p < 0,05$ ) ao tempo de vida útil do enxerto foram identificadas utilizando seleção de *backward*. Foram mantidas nos modelos finais apenas as variáveis associadas ao tempo de vida útil do enxerto hepático a um nível de significância de 5%. A análise de resíduos de Schoenfeld foi utilizada para verificar o pressuposto de riscos proporcionais e nenhuma evidência de violação desse pressuposto foi encontrada.

Todas as variáveis do doador e do receptor que apresentaram associação estatisticamente significativa com a falha do enxerto na análise multivariada foram combinadas em uma equação para calcular novo índice de risco (Belo Horizonte *Risk Index* - BHRI) conforme descrito por Rana *et al* (12). Pontos foram designados para cada fator de risco baseado no *Hazard Ratio* para falha do enxerto em 30 dias obtido para as variáveis que foram independentemente associadas a falha do enxerto hepático no modelo final multivariado. Para cada 10% de aumento de risco associado a cada variável foi computado 1 ponto e o índice consistiu no somatório desses pontos.

A habilidade de predição de falha do enxerto (óbito ou re-transplante) em 30 dias do BHRI e de cada índice de risco calculado foi realizada comparando a área sob a curva ROC obtidas utilizando diferentes pontos de corte para cada índice (percentil 60, percentil 75, percentil 80, percentil 90). Ressalta-se que para o BHRI foram utilizados apenas os percentis 75 e 90, já que devido à grande população estudada com índice igual a 0 os percentis antes desses não puderam ser calculados. Após essa verificação, os pontos de corte com maior área sob a curva ROC de cada índice foram utilizados para comparação da habilidade de predição de falha do enxerto entre os índices também utilizando a área sob a curva ROC. Adicionalmente, curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram estimadas segundo esses índices dicotomizados de acordo com esses mesmos pontos de corte e teste de log rank foi calculado.

Os softwares Microsoft Excel 2008 for MAC (39) e Stata 14 (40) foram utilizados para tabulação e análise dos dados, respectivamente.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Por ser um estudo retrospectivo de doadores e receptores de fígado do HC-UFMG, entre 2008 e 2018, sem possibilidade de interferência nos resultados do tratamento do paciente, o termo de consentimento não se fez necessário. A identificação do paciente foi preservada. O presente projeto faz parte de um projeto maior denominado “Índice de risco dos doadores e sua implicação no resultado do transplante de fígado no Hospital das Clínicas da UFMG” que foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Geais (Parecer 63779317.7.0000.5149) – ANEXO 1.

## 5 Resultados

Do total dos doadores do enxerto hepático incluídos no estudo, a maioria tinha idade inferior a 55 anos (89,8%) e era do sexo masculino (59,9%). A raça/cor da pele mais frequente foi leucoderma (46,2%). Foi observado que 11,3% dos doadores eram obesos e as causas de morte encefálica mais frequentes foram acidente vascular encefálico (46,6%) e traumatismo crânio-encefálico (45,6%). Apenas uma pequena proporção dos doadores deixou de receber algum tipo de droga vasoativa (7,3%) e a maioria apresentava temperatura corpórea dentro da faixa considerada normotérmica (68,6%) (Tabela 1).

Com relação à função renal, a maioria dos doadores apresentou valores normais de creatinina, uréia e potássio séricos. Entretanto, a variável sódio sérico mostrou valores alterados em 60,2% dos doadores. Foi observado que o ponto de corte do 4º quartil das variáveis TGO, TGP, FA, GGT e RNI não apresentaram valores que atingiam 3 vezes o valor normal. Apenas 6,1% dos doadores apresentaram valores de bilirrubina total maior que 1,8 mg/dl (Tabela 1).

**Tabela 1** – Descrição de características do doador dos transplantes hepáticos dos receptores do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (n=471).

Característica do doador	n(%) <sup>(1)</sup>	Falha do enxerto em 30 dias, n	Taxa de falha do enxerto por 1000 em 30 dias (IC 95%)	Valor de p teste de log rank <sup>(2)</sup>
<b>Variáveis demográficas</b>				
<i>Idade (em anos), n (%)</i>				
< 55	423 (89,8)	88	8,3 (6,7-10,2)	0,53
≥ 55	48 (10,2)	12	10,3 (5,8-18,1)	
<i>Sexo, n(%)</i>				
Homem	282 (59,9)	53	7,3 (5,6-9,6)	0,11
Mulher	189 (40,1)	47	10,4 (7,8-13,8)	
<i>Raça/cor da pele, n(%)</i>				
Leucodermo	190 (46,2)	43	9,3 (6,9-12,5)	0,81
Faiodermo	135 (32,9)	27	7,8 (5,4-11,4)	
Melanodermo	86 (20,9)	17	8,0 (5,0 – 12,9)	
<b>Variáveis clínicas</b>				
<i>Índice de massa corpórea (IMC), n (%)</i>				
Eutrófico	262 (55,7)	51	7,7 (5,9-10,1)	0,07
Sobrepeso	155 (33,0)	32	8,2 (5,8-10,5)	
Obeso	53 (11,3)	17	14,8 (9,2-23,9)	
<i>Causa da morte encefálica, n(%)</i>				
Acidente Vascular Encefálico (AVE)	213 (46,5)	53	10,4 (7,9-13,6)	0,08
Traumatismo crânio-encefálico	209 (45,6)	38	7,1 (5,2-9,8)	
Outras	36 (7,9)	4	4,0 (1,5-10,54)	
<i>Uso de drogas vasoativas, n(%)</i>				
Sim	366 (92,7)	67	7,2 (5,6-9,1)	0,46
Não	29 (7,34)	7	10,0 (4,8-20,9)	
<i>Temperatura corpórea antes da retirada do órgão (° C), n(%)</i>				
≤35	78 (21,0)	17	8,9 (5,5-14,2)	0,70
>35 e ≤37,6	255 (68,6)	48	7,4 (5,6-9,8)	
>37,6	39 (10,5)	6	7,5 (2,7-13,3)	
<b>Variáveis laboratoriais</b>				
<i>Creatinina sérica (mg/dl), n (%)</i>				
≤1,2	308 (66,7)	67	8,9 (7,0-11,3)	0,73
>1,2	154 (33,4)	32	8,2 (5,8-11,6)	
<i>Ureia sérica (mg/dl), n (%)</i>				
≤ 40	283 (62,1)	57	8,0 (6,2-10,4)	0,45
>40	173 (38,0)	40	9,5 (7,0-12,9)	
<i>Sódio sérico (mmol/l), n (%)</i>				
≤145	183 (39,8)	29	6,1 (4,2-8,72)	0,02
>145	277 (60,2)	69	10,4 (8,2-13,2)	
<i>Potássio sérico (mmol/l), n (%)</i>				
≤5,5	440 (95,4)	95	8,7 (7,1-10,7)	0,43
>5,5	21 (4,6)	3	5,4 (1,7-16,6)	
<i>Transaminase Glutâmico-Oxalacética</i>				
1° Quartil (<34,1)	110 (25,0)	26	9,7 (6,6-14,2)	0,89
2° Quartil (34,1-53,9)	113 (25,7)	25	9,0 (6,1-13,3)	
3° Quartil (54-96,9)	108 (24,6)	22	8,2 (5,4-12,4)	
4° Quartil (≥97)	109 (24,8)	21	7,7 (5,0-11,8)	
<i>Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP),</i>				
1° Quartil (<28,4)	110 (25,1)	24	8,6 (5,8-12,9)	0,78
2° Quartil (28,4-39,9)	114 (26,0)	20	7,0 (2,4-10,7)	
3° Quartil (40-70,9)	107 (24,4)	25	9,6 (6,5-14,2)	
4° Quartil (≥71)	108 (24,6)	23	8,7 (5,8-13,1)	
<i>Fosfatase Alcalina(FA), U/L, n (%)</i>				
1° Quartil (<56)	97 (25,3)	19	7,8 (5,0-12,3)	0,63
2° Quartil (56-85,9)	99 (25,8)	20	8,1 (5,3-12,6)	
3° Quartil (86-129,9)	93 (24,2)	23	10,0 (6,6-15,0)	
4° Quartil (≥130)	95 (24,7)	15	6,2 (3,7-10,2)	

**Tabela 1** – Descrição de características do doador dos transplantes hepáticos dos receptores do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (n=471).

Característica do doador	n(%) <sup>(1)</sup>	Falha do enxerto em 30 dias, n	Taxa de falha do enxerto por 1000 em 30 dias (IC 95%)	Valor de p teste de log rank <sup>(2)</sup>
<i>Gama Glutamil-Transferase (GGT), U/L, n (%)</i>				
1° Quartil (<19)	97 (25,8)	20	8,3 (5,3-12,8)	0,91
2° Quartil (19-36,4)	91(24,2)	19	8,4 (5,4-13,2)	
3° Quartil (36,5-80,9)	94 (25,0)	20	8,5 (5,5-13,2)	
4° Quartil (≥81)	94 (25,0)	16	6,7 (4,1-11,0)	
<i>Bilirrubina total (mg/dl) n (%)</i>				
≤ 1,8	385 (93,9)	86	9,1 (7,4-11,3)	0,22
> 1,8	25 (6,1)	3	4,4 (1,4-13,6)	
<i>RNI, n (%)</i>				
1° Quartil (<1,13)	75 (25,6)	15	7,9 (4,8-13,1)	0,77
2° Quartil (1,13-1,27)	74 (25,3)	17	9,4 (5,9-15,2)	
3° Quartil (1,28-1,44)	71 (24,2)	13	7,2 (4,2-12,4)	
4° Quartil (≥1,45)	73 (24,9)	12	6,3 (3,6-11,1)	
<i>Atividade de Protrombina, n (%)</i>				
≤0,7	150 (55,6)	26	6,8 (4,6-9,9)	0,49
>0,7	120 (44,4)	25	8,3 (5,6-12,3)	

**Nota:** (1) As variáveis em que o total não soma 471 é devido a dados faltantes.

(2) Valores de p <0,20 estão sinalizados de negrito

Nas variáveis relativas ao procedimento, a maioria dos órgãos foi retirada nos limites da região metropolitana de Belo Horizonte (57,6%) e apenas 5% foram retirados fora do estado de Minas Gerais. Apenas 10% dos órgãos foram submetidos a tempo de isquemia fria menor que 6 horas e 11,6% os foram por mais de 12 horas (Tabela 2). Conforme pode ser verificado na Figura 1, observamos que a maioria dos enxertos com esteatose sofreu um tempo de isquemia menor que 12 horas e que a maioria dos órgãos obtidos fora do estado de Minas Gerais sofreu um tempo de isquemia maior que 12 horas.

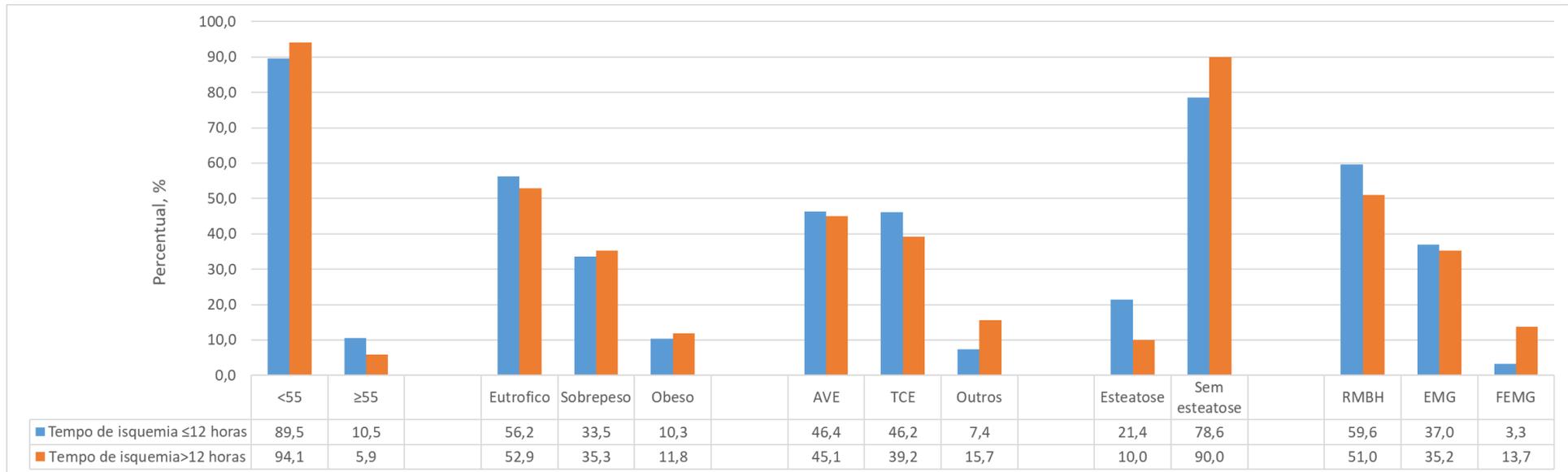
Cerca de 20% dos órgãos apresentaram algum grau de esteatose hepática de acordo com a avaliação do cirurgião responsável pelo procedimento (Tabela 2). Conforme mostrado na Figura 2, doadores obesos e com sobrepeso apresentavam uma maior proporção de enxertos com esteatose. Doadores que tiveram como causa de óbito AVE também apresentavam maior proporção de órgãos esteatóticos.

**Tabela 2** – Descrição de características relativas ao procedimentos cirúrgicos dos transplantes hepáticos do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (n=471).

Características relativas ao procedimento	n(%) <sup>(1)</sup>	Falha do enxerto em 30 dias, n	Taxa de falha do enxerto por 1000 em 30 dias (IC 95%)	Valor de p teste de log rank <sup>(2)</sup>
<i>Local de retirada do órgão, n (%)</i>				
Região Metropolitana de Belo	271 (57,6)	55	8,1 (6,2-10,6)	0,84
Estado de Minas Gerais	176 (37,4)	39	9,0 (6,6-12,3)	
Fora do estado de Minas Gerais	24 (5,1)	6	10,1 (4,5-22,4)	
<i>Tempo de isquemia fria, horas, n (%)</i>				
≤6	44 (10,0)	11	10,5 (5,8-19,0)	0,43
>6	396 (90,0)	80	8,0 (6,5-10,0)	
<i>Tempo de isquemia fria, horas, n (%)</i>				
≤8	180 (40,9)	36	8,0 (5,8-11,1)	0,78
>8	260 (59,1)	55	8,5 (6,5-11,0)	
<i>Tempo de isquemia fria, horas, n (%)</i>				
≤12	389 (88,4)	78	8,0 (6,4-10,0)	0,42
>12	51 (11,6)	13	10,3 (6,0-17,8)	
<i>Aspecto do órgão, n (%)</i>				
Presença de esteatose	77 (19,9)	20	11,0 (7,1-17,1)	<b>0,12</b>
Ausência de esteatose	311 (80,2)	57	7,1 (5,5-9,3)	

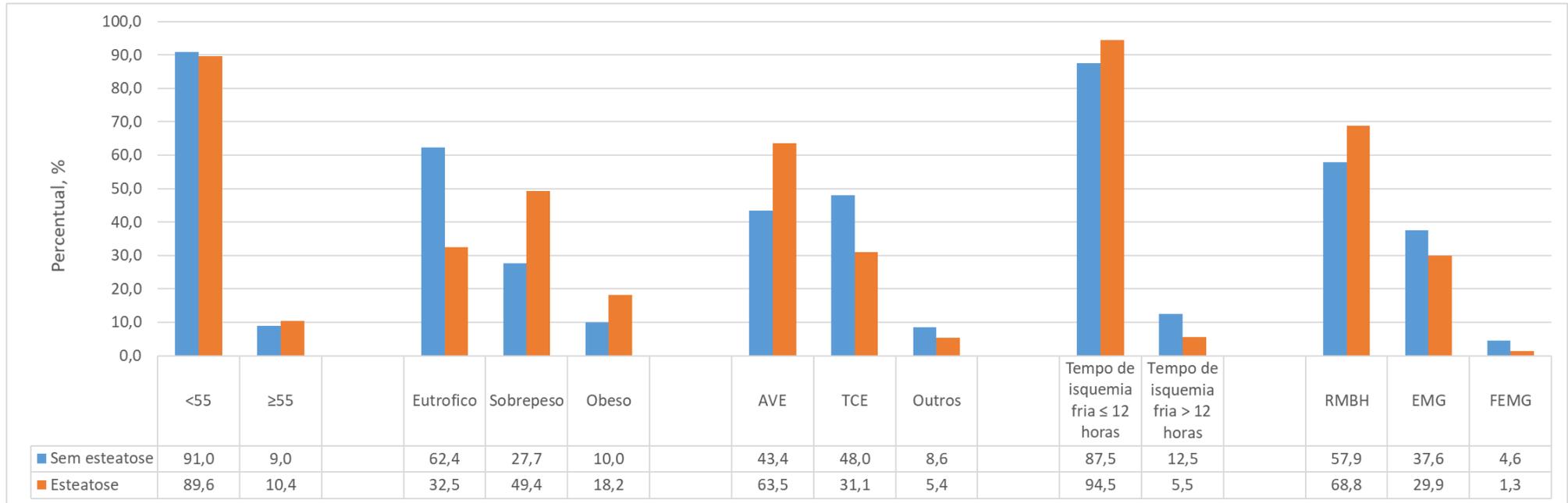
**Nota:** (1) As variáveis em que o total não soma 471 é devido a dados faltantes.

(2) Valores de p <0,20 estão sinalizados de negrito



**Figura 1** – Características do doador (idade, índice de massa corpórea, causa de morte encefálica, presença de esteatose) e local de retirada do órgão segundo o tempo de isquemia fria. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.

**Nota:** AVE: Acidente Vascular Encefálico; TCE: Traumatismo Crânio-Encefálico; RMBH: Região Metropolitana de Belo Horizonte; EMG: Estado de Minas Gerais; FEMG: Fora do estado de Minas Gerais.



**Figura 2** –Características do doador (idade, índice de massa corpórea, causa de morte encefálica), local de retirada do órgão e de tempo de isquemia fria segundo a presença de esteatose hepática. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.

**Nota:** AVE: Acidente Vascular Encefálico; TCE: Traumatismo Crânio-Encefálico; RMBH: Região Metropolitana de Belo Horizonte; EMG: Estado de Minas Gerais; FEMG: Fora do estado de Minas Gerais.

Dentre os receptores, 46,7% tinham 55 anos ou mais à data do transplante hepático e 21,4% da amostra foi considerada obesa. Já se encontravam hospitalizados imediatamente antes do transplante 10,6% dos receptores e apenas 3,4% necessitavam de suporte vital. Uma pequena parte da amostra já havia sido submetida a transplante hepático prévio (3,4%), assim como a parcela que necessitou de diálise (4,3%). Trombose de veia porta antes do transplante acometeu 8,6% dos receptores. A creatinina sérica mostrou-se alterada em 23,5% dos receptores e valores alterados de RNI já se apresentavam a partir do 2º quartil. Quase um quarto dos pacientes apresentava valores de albumina sérica acima de 3,5g/dl e pouco mais de um quinto dos receptores apresentava sorologia positiva para hepatite C (Tabela 3).

**Tabela 3** – Descrição de características relativas ao receptor de transplantes hepáticos do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (N=471).

Características relativas ao receptor	n(%) <sup>(1)</sup>	Falha do enxerto em 30 dias, n	Taxa de falha do enxerto por 1000 em 30 dias (IC 95%)	Valor de p teste de log rank <sup>(2)</sup>
<b>Variáveis demográficas</b>				
<i>Idade (em anos), n (%)</i>				
< 55	251 (53,3)	48	7,5 (5,7-10,0)	0,23
≥ 55	220 (46,7)	52	9,7 (7,4-12,8)	
<b>Variáveis clínicas</b>				
<i>Índice de massa corpórea (IMC), n (%)</i>				
Eutrófico	191 (41,3)	32	6,4 (4,5-9,1)	<0,001
Sobrepeso	172 (37,2)	32	7,3 (5,2-10,3)	
Obeso	99 (21,4)	34	16,0 (11,4-22,3)	
<i>Condição médica imediatamente antes do transplante, n (%)</i>				
Ambulatorial	421 (89,4)	77	7,1 (5,7-8,9)	<0,001
Hospitalizado	50 (10,6)	23	25,5 (17,0-38,4)	
<i>Necessidade de suporte vital pré-transplante, n (%)</i>				
Sim	16 (3,4)	6	18,3 (8,2-40,9)	0,08
Não	455 (96,6)	94	8,25 (6,7-10,1)	
<i>História prévia de cirurgia abdominal, n (%)</i>				
Sim	214 (46,3)	50	9,6 (7,2-12,6)	0,29
Não	248 (53,7)	48	7,7 (5,8-10,2)	
<i>Presença de ascite antes do transplante, n</i>				
Sim	213 (48,63)	45	8,5 (6,3-11,4)	0,80
Não	225 (51,4)	50	9,1 (6,9-12,0)	
<i>Encefalopatia hepática antes do transplante, n (%)</i>				
Sim	286 (61,6)	57	7,9 (6,1-10,3)	0,42
Não	178 (38,4)	41	9,4 (6,9-12,8)	
<i>Trombose de veia porta antes do transplante, n (%)</i>				
Sim	40 (8,6)	14	16,4 (9,7-27,7)	0,02
Não	423 (91,4)	83	7,8 (6,3-9,6)	

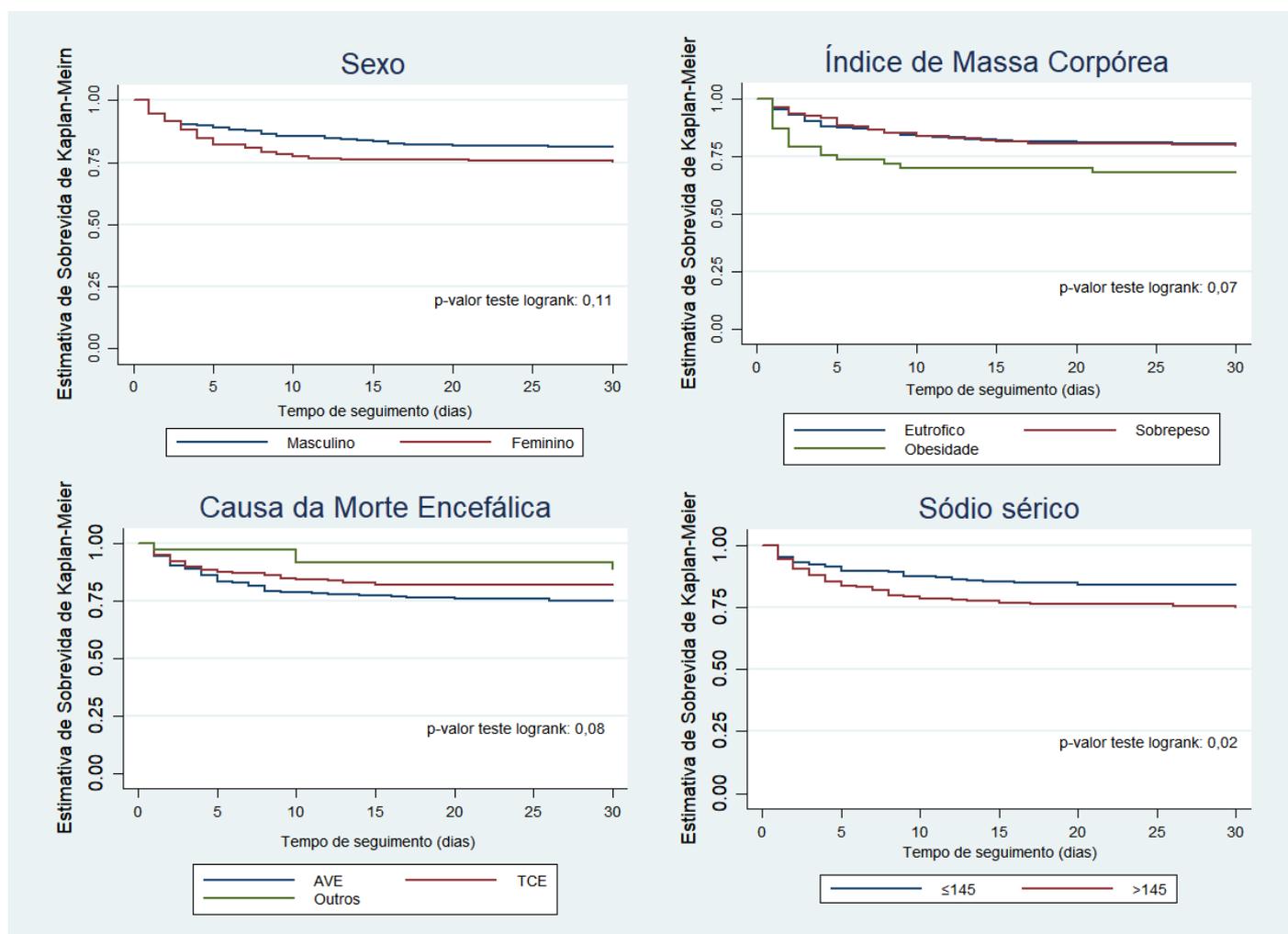
**Tabela 3** – Descrição de características relativas ao receptor de transplantes hepáticos do Hospital das Clínicas UFMG e análise univariada, 2008-2018 (N=471).

Características relativas ao receptor	n(%) <sup>(1)</sup>	Falha do enxerto em 30 dias, n	Taxa de falha do enxerto por 1000 em 30 dias (IC 95%)	Valor de p teste de log rank <sup>(2)</sup>
<i>Sangramento portal até 48 horas antes do transplante, n (%)</i>				
Sim	4 (0,9)	1	10,8 (1,5-76,3)	0,83
Não	460 (99,1)	97	8,5 (6,9-10,3)	
<i>Transplante hepático prévio, n (%)</i>				
Sim	16 (3,4)	5	14,5 (6,0-34,9)	0,26
Não	455 (96,6)	95	8,4 (6,8-10,2)	
<i>Necessidade prévia de diálise antes do transplante, n (%)</i>				
Sim	20 (4,3)	6	13,5 (6,1-30,1)	0,30
Não	444 (95,7)	92	8,3 (6,8-10,2)	
<b>Variáveis laboratoriais</b>				
<i>Creatinina sérica (mg/dl), n (%)</i>				
≤1,2	348 (76,5)	65	7,3 (5,8-9,4)	<b>0,06</b>
>1,2	107 (23,5)	29	11,5 (8,0-16,5)	
<i>RNI, n (%)</i>				
1° Quartil (<1,34)	118 (25,8)	27	9,5 (6,5-13,8)	0,57
2° Quartil (1,34-1,594)	111 (24,2)	26	9,6 (6,5-13,9)	
3° Quartil (1,595-1,89)	116 (25,3)	21	7,1 (4,6-10,9)	
4° Quartil (≥1,9)	113 (24,7)	20	6,8 (4,4-10,6)	
<i>Albumina sérica (g/dl) n(%)</i>				
<3,5	337 (75,2)	71	8,5 (6,7-10,7)	0,77
≥3,5	111 (24,8)	22	7,8 (5,1-11,8)	
<i>Anti-HCV n (%)</i>				
Positivo	90 (21,5)	14	5,9 (3,5-9,9)	0,24
Negativo	329 (78,5)	69	8,4 (6,6 -10,6)	

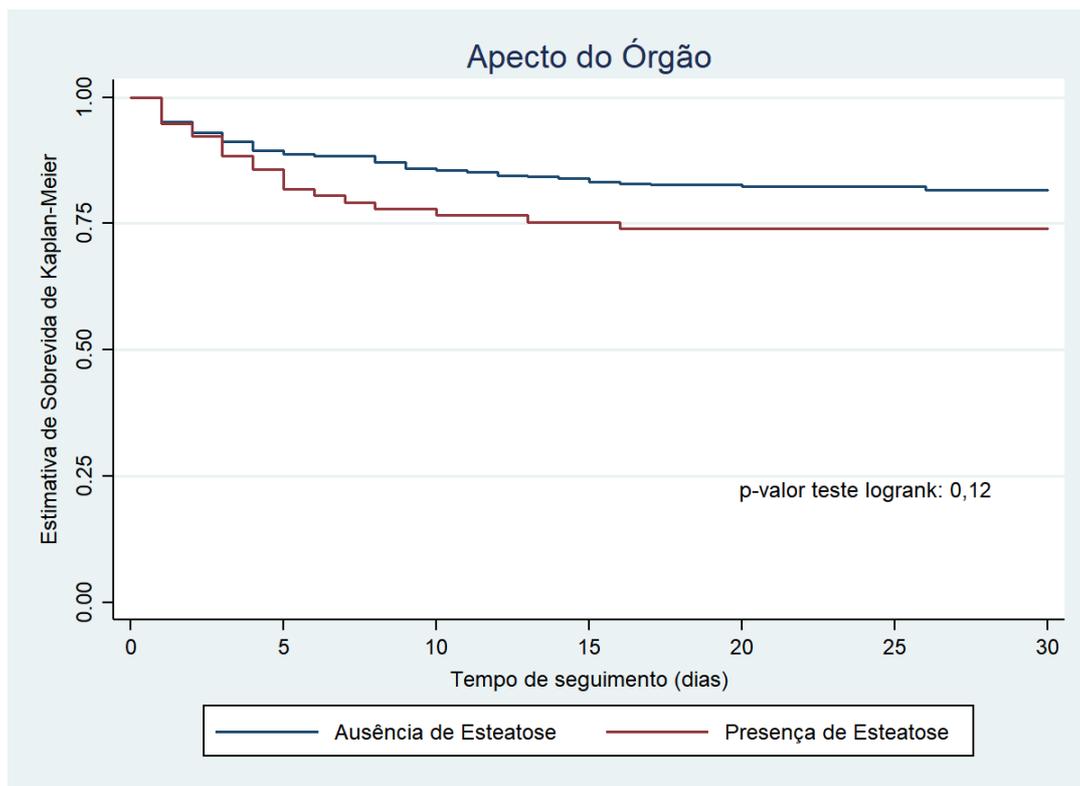
**Nota:** (1) As variáveis em que o total não soma 471 é devido a dados faltantes.

(2) Valores de p <0,20 estão sinalizados de negrito

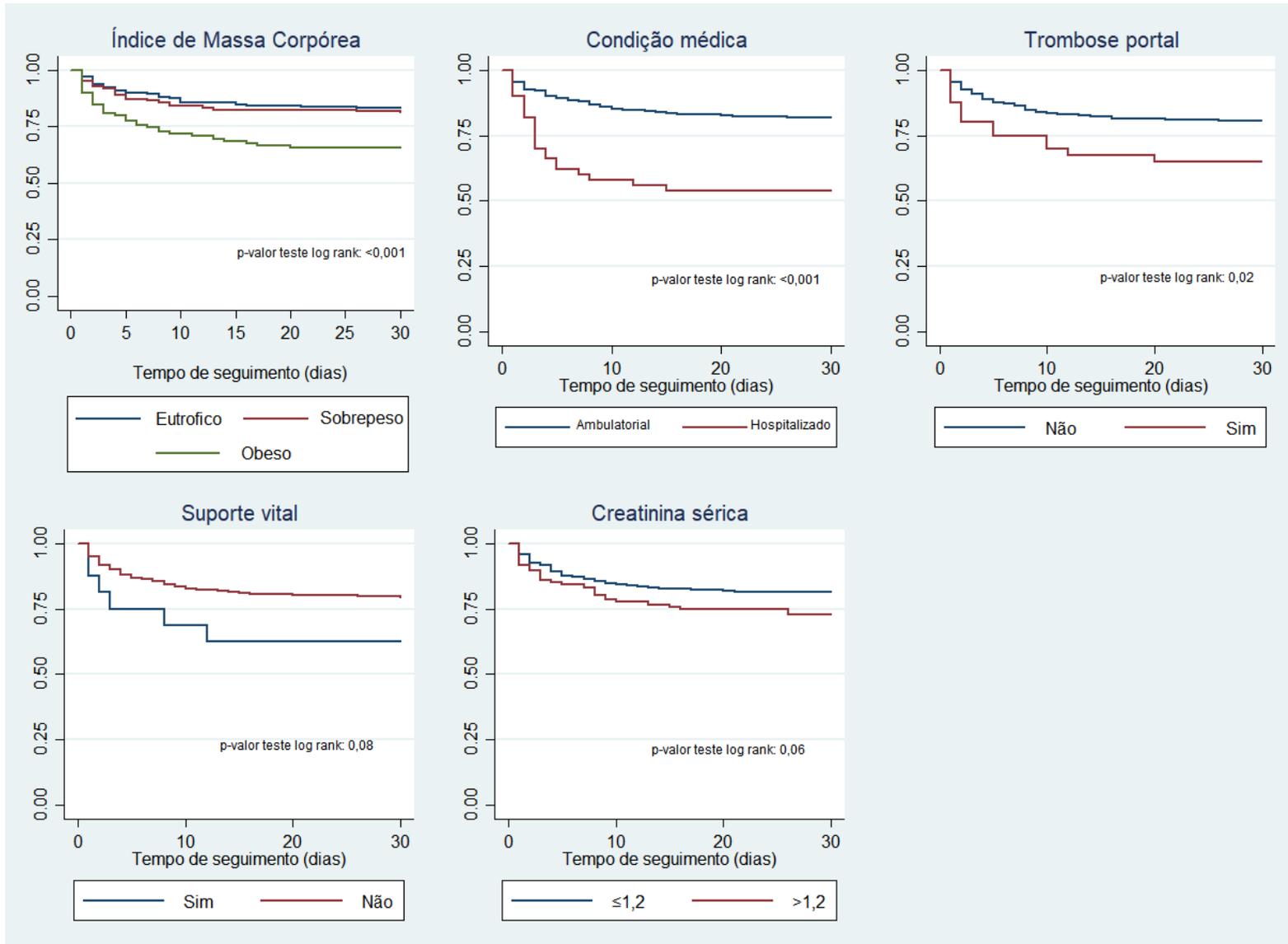
Na análise univariada as variáveis sexo do doador, IMC do doador, causa da morte encefálica do doador, sódio sérico do doador (Figura 3), aspecto do órgão (Figura 4), IMC do receptor, condição médica do receptor imediatamente antes do transplante, necessidade de suporte vital pré-transplante pelo receptor, trombose de veia porta no receptor antes do transplante e creatinina sérica do receptor (Figura 5) apresentaram valor  $p \leq 0,20$  no teste de *log rank* (Tabela 1, 2 e 3) e foram incluídas na análise multivariada.



**Figura 3** – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier das variáveis relativas ao doador que foram associadas ao tempo de sobrevida do enxerto hepático em 30 dias a um valor de  $p < 0,20$ . Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.



**Figura 4** – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier da variável relativa ao procedimento que foi associada ao tempo de sobrevida do enxerto hepático em 30 dias a um valor de  $p < 0,20$ . Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.



**Figura 5** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier das variáveis relativas ao receptor que foram associadas ao tempo de sobrevivência do enxerto hepático em 30 dias a um valor de  $p < 0,20$ . Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.

Os resultados da análise multivariada evidenciaram que as variáveis: IMC do doador e do receptor, condição médica do receptor e trombose de veia porta no receptor antes do transplante hepático foram independentemente associadas ao tempo de vida útil do enxerto hepático em 30 dias. Ressalta-se que o aumento do risco de falha do enxerto com órgão proveniente de doadores obesos foi cerca de 2 vezes o risco de falha daqueles de doadores eutróficos, o que também se observou nos receptores. Os receptores que já se encontravam hospitalizados na espera do enxerto apresentaram um risco de falha do enxerto quase 3 vezes maior que o do paciente em regime ambulatorial. Os receptores que já haviam apresentado quadro de trombose porta apresentavam um risco de falha do enxerto 2,14 vezes o risco observado em pacientes sem trombose. (Tabela 4).

**Tabela 4** – Modelo final de regressão de Cox com as características do doador, procedimento e receptor que foram associadas a falha do enxerto hepático em 30 dias. Hospital das Clínicas UFMG, (2008-2018).

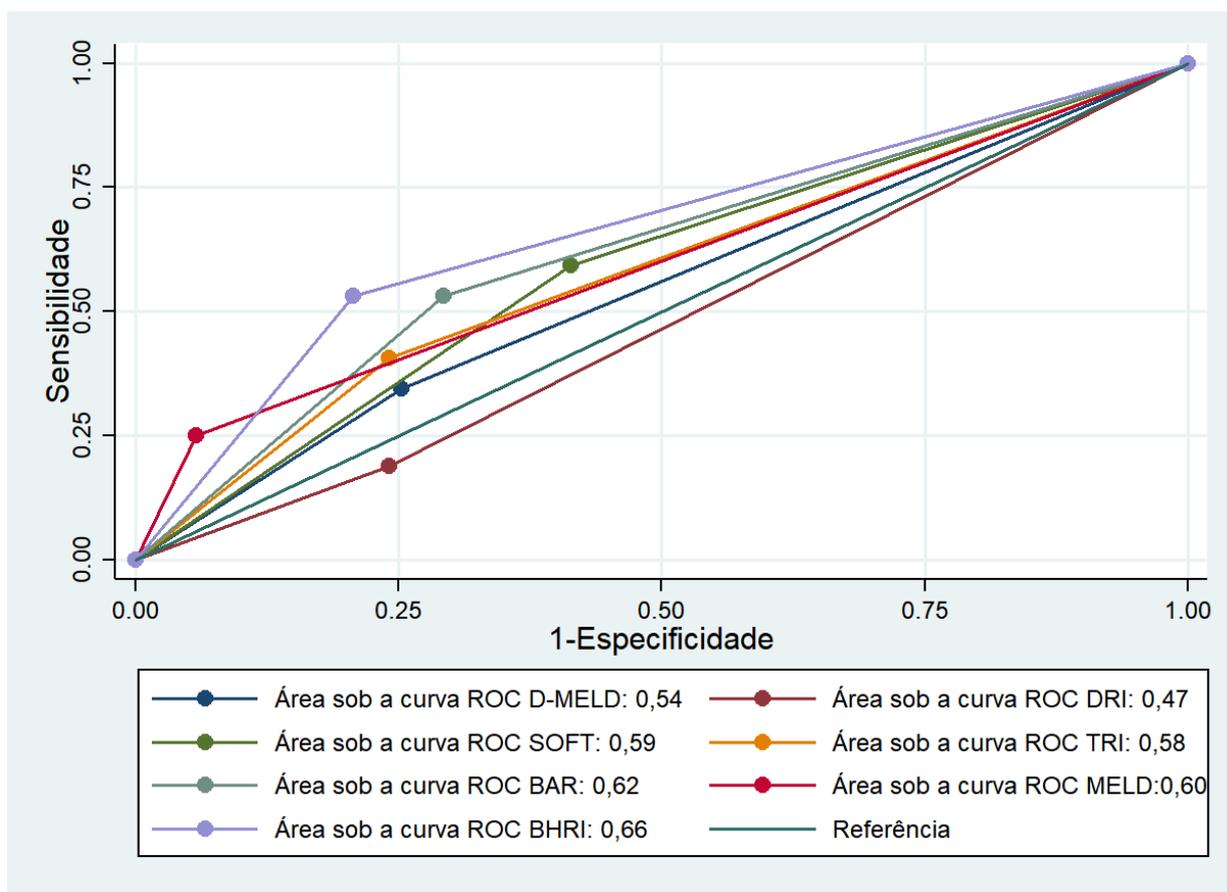
Variáveis	HR (95%CI)	Valor de p
<i>Índice de massa corpórea do doador (IMC)</i>		
Eutrófico	Ref	
Sobrepeso	0,91 (0,57-1,44)	0,694
Obeso	<b>2,10 (1,19-3,74)</b>	<b>0,011</b>
<i>Condição médica do receptor imediatamente antes do transplante</i>		
Ambulatorial	Ref	
Hospitalizado	<b>3,70 (2,25-6,07)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Trombose de veia porta no receptor antes do transplante, N (%)</i>		
Não	Ref	
Sim	<b>2,14 (1,20-3,81)</b>	<b>0,010</b>
<i>Índice de massa corpórea do receptor (IMC)</i>		
Eutrófico	Ref	
Sobrepeso	1,25 (0,76-2,05)	0,387
Obeso	<b>2,40 (1,45-4,00)</b>	<b>0,001</b>

**Nota:** (1) Valores de p <0,05 estão sinalizados de negrito

Todas as variáveis apresentadas na Tabela 4 foram combinadas em uma equação para calcular o BHRI e para cada 10% de aumento de risco associado a cada variável foi computado 1 ponto. Logo, pacientes que receberam órgão de doador com IMC maior ou igual a 30 receberam 11 pontos; pacientes que se encontravam hospitalizados imediatamente antes do transplante receberam 27 pontos, pacientes com histórico de trombose de veia porta antes do transplante receberam 11 pontos e pacientes com IMC maior ou igual a 30 antes do transplante hepático receberam 14 pontos. O índice consistiu no somatório desses pontos – “BHRI = (11 se IMC do doador  $\geq$  30) + (27 se receptor hospitalizado imediatamente antes do transplante) + (11 se receptor apresenta trombose de veia porta) + (14 se IMC do receptor  $\geq$  30)” - , podendo apresentar valores entre 0 e 63.

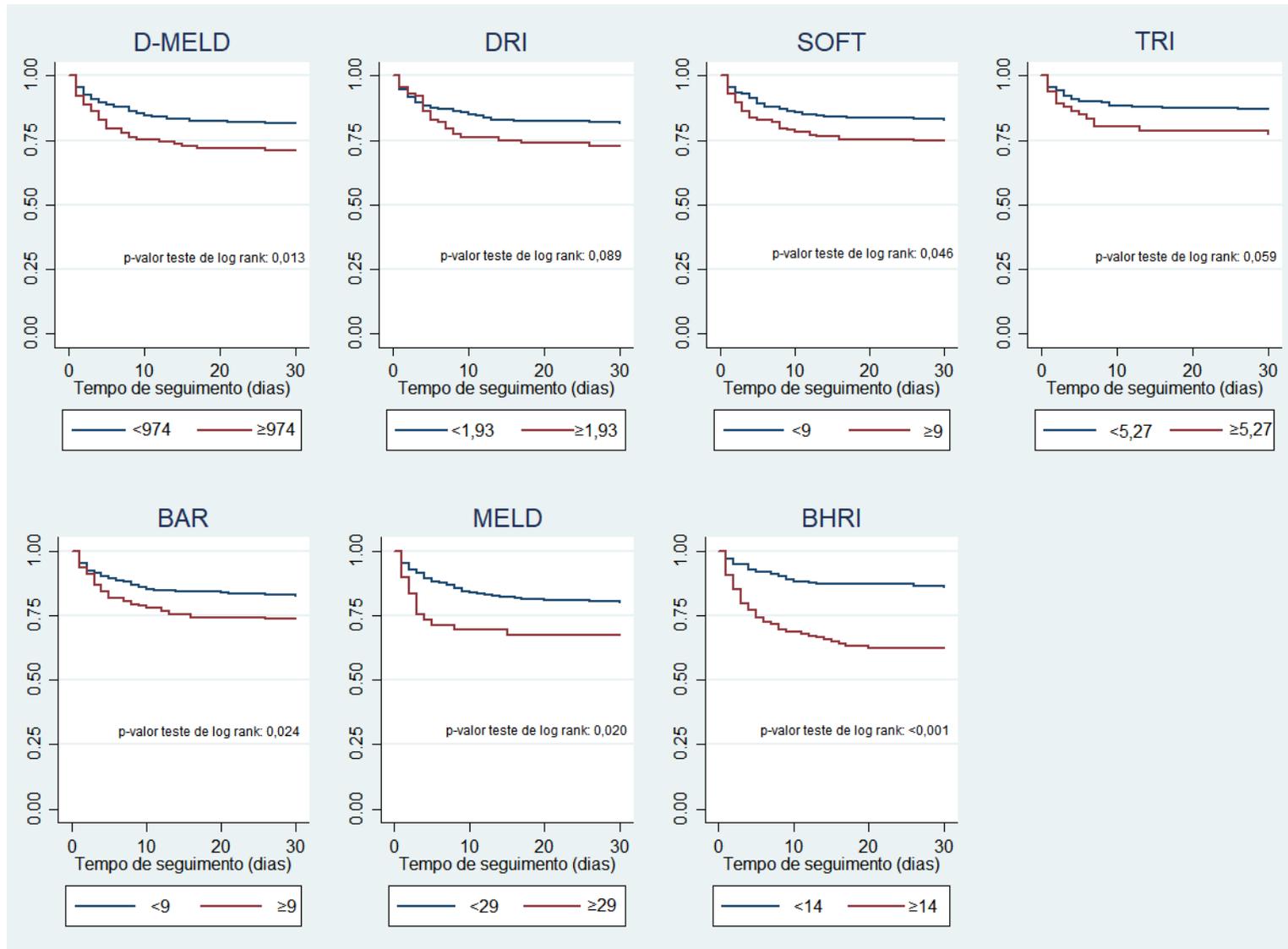
Os pontos de corte de cada índice de risco que apresentaram maior área sob a curva ROC foram: percentil 75 para o D-MELD (valor = 974); percentil 75 para o DRI (valor = 1,93); percentil 60 para o SOFT (valor = 9); percentil 75 para o TRI (valor = 5,27); percentil 75 para o BAR (valor = 13), percentil 90 para o MELD (valor = 29) e percentil 75 para o índice de risco desenvolvido nesse estudo (BHRI) (valor = 14). Após a definição dos pontos de corte de cada índice de risco, os mesmos foram comparados entre si, sendo que a maior área sob a curva ROC foi obtida pelo BHRI, seguido por BAR, MELD e SOFT. O pior resultado com relação a capacidade de predição foi obtido pelo DRI (Figura 6).

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo os índices de risco dicotomizados apontou que houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos para os índices D-MELD, SOFT, BAR, MELD e o BHRI, sendo que a maior diferença foi observada para o BHRI (Figura 7).



**Figura 6** – Comparação da habilidade de predição da falha do enxerto em 30 dias por meio da curva ROC de cada índice de risco calculado. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.

**Nota:** Os pontos de cortes utilizados para cada índice foram os valores dos percentis que obtiveram maior área sob a curva ROC a saber: D-MELD percentil 75, DRI percentil 75, SOFT percentil 60, TRI percentil 75, BAR percentil 75, MELD percentil 90, BHRI percentil 75.



**Figura 7** – Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier dos tempos de sobrevivência do enxerto hepático em 30 dias segundo índices de risco. Hospital das Clínicas UFMG, 2008-2018.

**Nota:** Os pontos de corte utilizados para cada índice foram os valores dos percentis que obtiveram maior área sob a curva ROC a saber: D-MELD percentil 75, DRI percentil 75, SOFT percentil 60, TRI percentil 75, BAR percentil 75, MELD percentil 90, BHRI percentil 75.

## 6 Discussão

No presente estudo, o único fator de risco relacionado ao doador estatisticamente associado à falha do enxerto hepático em 30 dias foi o IMC maior do que 30. Já com relação as características do receptor, encontramos que um maior risco de falha do enxerto hepático foi observado entre receptores que estavam hospitalizados imediatamente antes do transplante, que tinham diagnóstico de trombose de veia porta antes do transplante e apresentaram IMC maior do que 30. Por outro lado, observamos que nenhuma das características relativas ao procedimento analisadas foi independentemente associada a falha do enxerto hepático. Por fim, encontramos um baixo poder de predição de falha do enxerto hepático dos índices de risco previamente descritos na literatura e uma performance discretamente melhor foi observada no índice desenvolvido neste estudo (BHRI).

No presente estudo a obesidade no doador mostrou-se um fator de risco para o aumento da falha do enxerto. É possível que essa associação seja explicada pela maior incidência e gravidade de esteatose hepática à medida que aumenta o IMC, especialmente quando maior que 30 (26)(27). De fato, no presente estudo a esteatose macroscópica foi observada mais frequentemente entre os doadores obesos e com sobrepeso. A esteatose hepática aparentemente piora a função do enxerto e de acordo com Rinella *et al* (26) o IMC do doador é o melhor preditor da presença de esteatose no enxerto, melhor até que variáveis bioquímicas de função hepática. Estudo anterior, conduzido na Alemanha com 163 indivíduos, encontrou que pacientes que receberam órgão de doadores com IMC maior que 30 tiveram significativamente maior incidência de disfunção precoce do enxerto (22). Apesar disso, a obesidade no doador por si só parece não ser uma contraindicação à doação, já que em estudo conduzido por Yoo *et al* (28) em análise retrospectiva de 22.303 pacientes não encontrou relação entre IMC do doador e sobrevida do enxerto precoce ou tardia. Além disso, em estudo de Knaak *et al* (41) foi concluído que doadores com IMC maior que 30 sem esteatose ou doenças cardiovasculares podem ter seus enxertos utilizados com segurança, já que o IMC não foi associado a complicações pós-cirúrgicas, re-transplantes e mortalidade em 30 dias. Cabe ressaltar que nesse estudo nenhum paciente com IMC maior que 35 ou com esteatose hepática foi incluído (41).

Apesar dos estudos prévios mostrarem associação entre esteatose hepática e menor sobrevida do enxerto (22)(26)(41), não encontramos essa relação no presente estudo. Tal resultado possivelmente se deve ao fato de que tivemos a nossa disposição apenas o resultado da avaliação do órgão como esteatótico (em seus diversos graus) ou não de acordo com a experiência do cirurgião responsável pela captação do órgão, sem nenhum dado anatomopatológico do enxerto. Ressalta-se que o presente estudo apresenta a quase a totalidade dos enxertos provenientes de doadores após morte encefálica, o que dificulta o diagnóstico de esteatose por meio de análise anatomopatológica, em virtude de um cenário de captação de órgãos com tempo limitado para a retirada e transporte do mesmo. Entretanto, a maioria dos artigos prévios que estudam a relação de esteatose hepática e sobrevida do enxerto têm em sua população doadores vivos e eletivamente preparados. Considerando que o IMC é o melhor preditor de esteatose (26) o mesmo pode ser usado como um guia na decisão clínica de solicitação de avaliação de esteatose por exame anátomo-patológico (27), principalmente, em populações que permitam o preparo do doador de maneira eletiva.

Encontramos que o fato do receptor estar hospitalizado imediatamente antes do transplante foi associado independentemente ao maior risco de falha do enxerto. Esse achado é consistente com estudo prévio de Cho *et al* (42) que mostrou que a mortalidade pós-transplante foi significativamente maior em pacientes internados em CTI antes do transplante, mas os autores analisaram apenas pacientes menores de 12 anos. Adicionalmente, no estudo que deu origem ao índice SOFT (12), pacientes hospitalizados apresentaram maior risco de falha do enxerto, tanto entre pacientes internados em enfermaria quanto em CTI. Entretanto, ressalta-se que a condição médica do receptor não deve ser considerada uma contraindicação ao procedimento, já que o transplante em si pode ser factível e o único procedimento passível para tratar pacientes com falência hepática em estado crítico (43).

No presente estudo, a taxa de falha do enxerto entre receptores que apresentaram trombose de veia porta antes do transplante foi o dobro da observada entre receptores sem esse diagnóstico (16 por 1000 *versus* 8 por 1000) e essa associação permaneceu estatisticamente significativa no modelo multivariado. É sabido que a presença de trombose de veia porta é um desafio técnico para o cirurgião

transplantador e estudos que avaliaram o prognóstico dos transplantes hepáticos antes da década de 90 contavam com poucos pacientes com essa condição (44) dada a usual contraindicação. O desenvolvimento técnico permitiu melhor manejo desses pacientes e a alocação dos mesmos nas filas de transplantes. Meta-análise de Qi *et al* (45) não apontou diferença significativa na sobrevida em 30 dias e sobrevida em 5 anos entre pacientes com e sem trombose de veia porta no pré-transplante, mas apresentou diferença significativa na sobrevida em 1 ano. Além disso, estudos prévios mostraram que a trombose de veia porta no receptor também foi um fator de risco independente para mortalidade pós transplante (12), necessidade de re-transplante (46) e trombose de artéria hepática no pós-transplante (47). Meta-análise ainda mais recente de Zanetto *et al*(44), que incluiu 44 estudos e um total de 98.558 transplante hepáticos, mostrou que a mortalidade em 30 dias foi significativamente maior entre pacientes com trombose de veia porta. Além disso, essa meta-análise também identificou que em estudos que classificaram a gravidade da trombose foi observado que a mortalidade foi ainda maior entre receptores com graus mais avançados de trombose de veia porta.

No presente estudo a obesidade no receptor mostrou-se um fator de risco independente para o aumento de risco da falha do enxerto. Na literatura a implicação da obesidade do receptor no resultado final do transplante é controversa. O estudo que deu origem ao índice SOFT (12), realizado com uma grande população (n=21.673), mostrou uma associação independente entre o IMC do receptor e o risco de falha do enxerto, mas apenas entre pacientes com IMC maior ou igual a 35. Molina Raya *et al* (48) e Triguero *et al* (49) em estudos menores (n=170 e n=40 respectivamente) também mostraram mortalidade significativamente maior entre pacientes com IMC maior ou igual a 35. Por outro lado, Singhal *et al* (50), em um estudo com mais de 12.000 indivíduos, não observou diferença significativa na mortalidade ou na sobrevida do enxerto entre indivíduos com IMC maior ou menor que 40. Esse achado foi corroborado por meta-análise recente (51), que analisou 13 estudos envolvendo um total de 72.620 receptores. Nesse mesmo estudo, a ausência de associação entre o IMC e sobrevida do receptor após o transplante também foi constatada entre os estudos que fizeram o ajuste para a ascite no receptor (51). Outra meta-análise (52) avaliou o risco de complicações vasculares pós-transplante hepático e não mostrou associação do desfecho com o

IMC do receptor. Entretanto, dois estudos incluídos nessa meta-análise mostraram que a obesidade influía de maneira significativa e negativa quando se consideravam apenas pacientes com cirrose etanólica (52). Ambas as meta-análises (51)(52) orientam em suas conclusões que a obesidade não deve ser fator decisivo para exclusão de pacientes na fila de transplantes. É importante ressaltar que é possível que a obesidade em si não seja o fator de risco mais importante, mas sim a relação dessa comorbidade com outros fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares e diabetes (51). O melhor controle desses acometimentos no pré-transplante hepático justificaria a ausência de diferença de sobrevida entre obesos e não obesos nos estudos mais recentes.

No presente estudo não encontramos associação entre raça/cor da pele e risco da falha do enxerto hepático. Nossos achados são consistentes com o estudo de Asrani *et al* (23), que mostrou que após estratificação da análise por centros transplantadores, não havia diferença significativa entre a falha de enxertos provenientes de caucasianos ou afro-americanos. Entretanto, é importante ressaltar que a raça do doador como fator prognóstico no transplante hepático é controversa na literatura. O estudo que originou o DRI (11) mostrava que transplantes de órgão de doadores afro-americanos apresentavam maior risco de falha do enxerto, enquanto tanto os estudos que deram origem ao TRI (21) e ao SOFT (12) não encontraram essa relação. Alguns estudos mostraram relação com o pareamento da raça do doador e receptor, especialmente afro-americanos acometidos por hepatite C, e a uma melhor sobrevida do receptor (53)(54)(25). O mesmo não foi observado entre receptores HIV-positivos (24). Cabe ressaltar que a maior parte de estudos prévios que encontraram associação entre raça do doador e pior prognóstico do transplante hepático são norte-americanos. A classificação racial brasileira não reproduz a divisão binária entre pretos e brancos encontrada nos EUA. Na população brasileira, 43% se declara como parda (55) e no presente estudo 33% dos doadores foram classificados como tal.

No presente estudo o local de retirada do órgão não foi associado com a sobrevida do enxerto. Esse achado é consistente com um estudo norte-americano que não mostrou diferença estatística para órgãos alocados nacionalmente *versus* regionalmente para perda do enxerto hepático após ajuste das características dos

doadores e dos receptores (56). Entretanto, vários estudos na população estadunidense mostraram que pacientes que receberam órgãos de alocação nacional comparado com órgãos de alocação regional apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar (57). O mesmo foi encontrado nos estudos que deram origem aos índices SOFT (12) e DRI (11), mas utilizando o desfecho mortalidade pós-transplante hepático. Sabe-se que tanto o tempo de transporte quanto a distância de deslocamento do órgão aumentam significativamente o tempo de isquemia fria (58), o que pode explicar as associações encontradas nos estudos prévios. A ausência de associação entre local de retirada do órgão e sobrevida do enxerto no presente estudo pode ser decorrente da heterogeneidade geográfica e do tempo de transporte considerando os diferentes locais de retirada de órgãos. Por exemplo, sabe-se que transporte de órgão dentro do estado de Minas Gerais ou mesmo na região metropolitana de Belo Horizonte pode demorar mais do que o transporte aéreo exclusivo fornecido por autoridades públicas para o transporte de órgãos fora do estado de Minas Gerais ou regiões distantes dentro do estado. Além disso, as condições hospitalares para retirada do órgão também podem diferir.

Encontramos um baixo poder de predição de falha do enxerto hepático em 30 dias dos índices de risco previamente descritos na literatura e uma performance discretamente melhor foi observada no índice desenvolvido neste estudo (BHRI). Dentre os que apresentaram melhor performance foram o BAR, MELD e SOFT. Estudo alemão em uma única instituição, com 328 pacientes que analisou a sobrevida em 90 dias, obteve resultados semelhantes para BAR e SOFT (não houve análise do MELD) (59), mas com melhor poder de predição do que o alcançado no presente estudo. Nesse mesmo estudo foram utilizados apenas doadores após morte encefálica, que se assemelha a população do presente estudo. Já um estudo Chinês (60), também de uma única instituição, que analisou 249 pacientes que receberam órgãos partidos provenientes de doadores vivos, observou um melhor poder de predição para a mortalidade em 30, 60 e 180 dias nos índices MELD, D-MELD e TRI, enquanto o resultado para 1 ano apresentou o BAR como melhor preditor. O SOFT, neste estudo teve o pior resultado, atribuído aqui ao fato de não ter sido desenvolvido em doadores vivos. Estudo brasileiro multicêntrico realizado com 1006 pacientes que receberam o enxerto de doadores pós morte encefálica (61) encontrou resultados muito semelhantes aos do observados no presente

estudo, já que a área sob a curva ROC para o MELD no estudo para mortalidade em 30 dias foi de 0,58 e para do DRI, 0,46. Uma das possibilidades para o resultado do DRI foi atribuído a heterogeneidade da população brasileira. Observa-se que uma pequena quantidade das variáveis significativas nos estudos anteriores que deram origem aos índices de risco foram significativos na população brasileira estudada, tanto no presente estudo quanto no estudo de Aranzana *et al* (61), o que ajuda a explicar o baixo poder de predição da falha do enxerto hepático dos índices de risco previamente descritos quando esses índices foram aplicados em estudos com nossa população nativa. A população brasileira difere das populações estudadas em artigos que estudam fatores relacionados aos doadores de enxerto hepático e daqueles que criam índices de risco.

## **7 Limitações do estudo**

Dentre as limitações do presente estudo está o fato dele ter sido realizado com uma pequena população de uma única instituição, o que pode ter diminuído o poder estatístico para a identificação de variáveis potencialmente associadas a sobrevida do enxerto hepático. Destaca-se também que a população do presente estudo foi constituída por um grupo homogêneo com predomínio de doadores após morte encefálica e uma mínima presença de doadores vivos e órgãos partidos, o que dificultou a análise do impacto dessas características na população estudada e na comparação com estudos realizados em outros países. Adicionalmente, algumas variáveis relacionadas à história prévia do doador como presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, uso de determinadas medicações, tabagismo ou uso de drogas de abuso não foram incluídas no presente estudo devido à grande proporção de dados faltantes no registro dessas informações.

## 8 Conclusões

O presente estudo permitiu desenhar um perfil demográfico, clínico e laboratorial dos doadores e receptores de transplante hepático no HC-UFMG entre 2008 e 2018. Dentre os doadores a maioria tinha idade menor que 55 anos, era do sexo masculino, leucodermo, eutrófico e as principais causas de óbito foram AVE e TCE. Das variáveis laboratoriais dos doadores ressalta-se a grande quantidade que apresentava elevação do sódio sérico (60%). Dentre os receptores havia uma considerável parcela acima dos 55 anos (47%), na sua maioria eutrófica e em seguimento ambulatorial (89%). Das variáveis laboratoriais dos receptores ressalta-se que a maioria apresentava creatinina sérica e albumina sérica normais. Das variáveis ligadas ao procedimento, encontramos que a maioria dos órgãos utilizados foi proveniente ou da Região Metropolitana de Belo Horizonte ou do Estado de Minas Gerais, e que 10% dos pacientes apresentaram TIF menor que 6 horas e 11,6% apresentaram TIF maior que 12 horas.

Nossos resultados também apontam que o IMC do doador e do receptor, hospitalização do receptor imediatamente antes do transplante e a trombose de veia porta do receptor antes do transplante, foram independentemente associados com a mortalidade ou falha do enxerto em 30 dias. Dessa forma, esses fatores devem ser levados em consideração pela equipe responsável pelo transplante hepático dada a possibilidade de pior prognóstico em relação a sobrevida do enxerto. Entretanto, essas características não devem ser utilizadas para contraindicar o procedimento.

Este estudo também permitiu o cálculo de índices de risco descritos em estudos anteriores (MELD, D-MELD, SOFT, BAR, DRI e TRI) e os mesmos mostraram baixo poder de predição para óbito ou falha do enxerto hepático em 30 dias quando aplicados na população do presente estudo. Quando comparados entre si os índices BAR e MELD, mesmo com baixo poder de predição para óbito ou falha do enxerto hepático, foram superiores aos demais índices de risco.

Finalmente, com a utilização das variáveis independentemente associadas ao óbito ou falha do enxerto hepático neste estudo, foi desenvolvido um índice de risco, o BHRI. Este novo índice de risco mostrou superioridade na predição de óbito ou falha

do enxerto na população estudada em comparação aos outros índices de risco, entretanto, ainda com baixo poder de predição.

Estudos adicionais que promovam adaptações desses índices para as características de cada população podem trazer um melhor pareamento doador-receptor, permitindo a utilização de doadores com critérios expandidos e diminuindo a lista de espera para o enxerto hepático. No caso específico do Brasil, um maior esforço é necessário para que uma maior parte da nossa população de doadores, da equipe de transplante e de receptores sejam melhor analisadas. Isso permitiria definir mais adequadamente os fatores de risco relacionados a cada uma dessas partes e permitiria a criação de índices de risco replicáveis em nossa população. Dessa forma, poderíamos utilizar órgãos com critérios expandidos selecionados de maneira objetiva, aumentando o universo de órgãos disponíveis em nosso meio e, conseqüentemente, levando a uma diminuição no tempo de espera na fila para o transplante hepático.

## 9 Referências bibliográficas

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659-76.
2. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
3. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
4. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. *Registro Brasileiro de Transplantes*. 2018.
5. Pacheco L. Liver transplantation in Brazil. *Rev Col Bras Cir*. 2016;43(4):223-4.
6. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transpl*. 2016;22(9):1254-8.
7. Fischer-Frohlich CL, Lauchart W. Expanded criteria liver donors (ECD): effect of cumulative risks. *Ann Transplant*. 2006;11(3):38-42.
8. Dirican A, Ozsoy M, Ates M, Ersan V, Gonultas F, Isik B, et al. Consequences of the use of extended criteria donors in living donor liver transplantation. *Ann Transplant*. 2015;20:211-7.
9. Sung RS, Abt PL, Desai DM, Garvey CA, Segev DL, Kaufman DB. The Right Organ for the Right Recipient: the Ninth Annual American Society of Transplant Surgeons' State-of-the-Art Winter Symposium. *Clin Transplant*. 2011;25(6):E592-8.
10. Dawwas MF, Gimson AE. Candidate selection and organ allocation in liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 2009;29(1):40-52.

11. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeBRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-90.
12. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2537-46.
13. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant.* 2009;9(2):318-26.
14. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745-53; discussion 53.
15. Lue A, Solanas E, Baptista P, Lorente S, Araiz JJ, Garcia-Gil A, et al. How important is donor age in liver transplantation? *World J Gastroenterol.* 2016;22(21):4966-76.
16. Kubota T, Hata K, Sozu T, Ueda Y, Hirao H, Okamura Y, et al. Impact of Donor Age on Recipient Survival in Adult-to-Adult Living-donor Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2018;267(6):1126-33.
17. Rabelo AV, Bastante MD, Raya AM, Mendez CS, Ramirez AR, Suarez YF. Liver Transplantation Results by Donor Age. *Transplant Proc.* 2016;48(9):2994-6.
18. Dasari BV, Mergental H, Isaac JR, Muiesan P, Mirza DF, Perera T. Systematic review and meta-analysis of liver transplantation using grafts from deceased donors aged over 70 years. *Clin Transplant.* 2017;31(12).
19. Lozanovski VJ, Khajeh E, Fonouni H, Pfeiffenberger J, von Haken R, Brenner T, et al. The impact of major extended donor criteria on graft failure and patient mortality after liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(6):719-31.

20. Pratschke S, Bender A, Boesch F, Andrassy J, van Rosmalen M, Samuel U, et al. Association between donor age and risk of graft failure after liver transplantation: an analysis of the Eurotransplant database. *Transpl Int.* 2019;32(3):270-9.
21. Stey AM, Doucette J, Florman S, Emre S. Donor and recipient factors predicting time to graft failure following orthotopic liver transplantation: a transplant risk index. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2077-82.
22. Andert A, Becker N, Ulmer F, Schoning W, Hein M, Rimek A, et al. Liver Transplantation and Donor Body Mass Index >30: Use or Refuse? *Ann Transplant.* 2016;21:185-93.
23. Asrani SK, Lim YS, Therneau TM, Pedersen RA, Heimbach J, Kim WR. Donor race does not predict graft failure after liver transplantation. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2341-7.
24. Campos-Varela I, Dodge JL, Stock PG, Terrault NA. Key donor factors associated with graft loss among liver transplant recipients with human immunodeficiency virus. *Clin Transplant.* 2016;30(9):1140-5.
25. Pang PS, Kamal A, Glenn JS. The effect of donor race on the survival of Black Americans undergoing liver transplantation for chronic hepatitis C. *Liver Transpl.* 2009;15(9):1126-32.
26. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl.* 2001;7(5):409-14.
27. Siriwardana RC, Chan SC, Chok KS, Lo CM, Fan ST. Effects of donor steatosis on liver biochemistry and significance of body mass index in predicting steatosis. *HPB (Oxford).* 2012;14(9):619-24.
28. Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(1):72-8.

29. Mangus RS, Fridell JA, Kubal CA, Davis JP, Tector AJ. Elevated alanine aminotransferase (ALT) in the deceased donor: impact on early post-transplant liver allograft function. *Liver Int.* 2015;35(2):524-31.
30. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(8):2215-8.
31. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(5):421-8.
32. Khosravi MB, Firoozifar M, Ghaffaripour S, Sahmeddini MA, Eghbal MH. Early outcomes of liver transplants in patients receiving organs from hypernatremic donors. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(6):537-40.
33. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom ML, Chestovich P, Vandenboom C, et al. Severe hypernatremia in deceased liver donors does not impact early transplant outcome. *Transplantation.* 2010;90(4):438-43.
34. Nemes B, Gaman G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(7):827-39.
35. Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2008;3(6):e2468.
36. Sibulesky L, Li M, Hansen RN, Dick AA, Montenovio MI, Rayhill SC, et al. Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Liver Transplantation: A Single Center Experience. *Ann Transplant.* 2016;21:145-51.
37. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Kwo PY, Chestovich P, Milgrom ML, et al. No difference in clinical transplant outcomes for local and imported liver allografts. *Liver Transpl.* 2009;15(6):640-7.

38. Flores A, Asrani SK. The donor risk index: A decade of experience. *Liver Transpl.* 2017;23(9):1216-25.
39. Microsoft Excel 2008 for MAC. 12.2.0 ed: Microsoft; 2007
40. Stata 14. StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14* . College Station, TX: StataCorp LP. ed2015.
41. Knaak M, Goldaracena N, Doyle A, Cattral MS, Greig PD, Lilly L, et al. Donor BMI >30 Is Not a Contraindication for Live Liver Donation. *Am J Transplant.* 2017;17(3):754-60.
42. Cho CW, Lee S, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, Joh JW, et al. Independent Factors Predicting Postoperative 30-Day Mortality in 101 Infants Following Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2017;22:631-7.
43. Goldaracena N, Spetzler VN, Sapisochin G, J E, Moritz K, Cattral MS, et al. Should We Exclude Live Donor Liver Transplantation for Liver Transplant Recipients Requiring Mechanical Ventilation and Intensive Care Unit Care? *Transplant Direct.* 2015;1(8):e30.
44. Zanetto A, Rodriguez-Kastro KI, Germani G, Ferrarese A, Cillo U, Burra P, et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis - an updated meta-analysis. *Transpl Int.* 2018;31(12):1318-29.
45. Qi X, Dai J, Jia J, Ren W, Yang M, Li H, et al. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24(1):51-9, 4 p following 9.
46. Gwiasda J, Schrem H, Klempnauer J, Kaltenborn A. Identifying independent risk factors for graft loss after primary liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(5):757-66.
47. Stine JG, Pelletier SJ, Schmitt TM, Porte RJ, Northup PG. Pre-transplant portal vein thrombosis is an independent risk factor for graft loss due to hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *HPB (Oxford).* 2016;18(3):279-86.

48. Molina Raya A, Garcia Navarro A, San Miguel Mendez C, Dominguez Bastante M, Villegas Herrera MT, Granero K, et al. Influence of Obesity on Liver Transplantation Outcomes. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2503-5.
49. Triguero J, Garcia A, Molina A, San Miguel C, Notario P, Villegas T, et al. Complications Associated With Liver Transplantation in Recipients With Body Mass Index >35 kg/m<sup>2</sup>: Would It Be a Poor Prognosis Predictive Factor? *Transplant Proc.* 2015;47(9):2650-2.
50. Singhal A, Wilson GC, Wima K, Quillin RC, Cuffy M, Anwar N, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(2):148-55.
51. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35(1):164-70.
52. Shi Y, Huang B, Deng R, Ma Y. The Association of obesity with vascular complications after liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):39.
53. Layden JE, Cotler SJ, Grim SA, Fischer MJ, Lucey MR, Clark NM. Impact of donor and recipient race on survival after hepatitis C-related liver transplantation. *Transplantation.* 2012;93(4):444-9.
54. Shores NJ, Dodge JL, Feng S, Terrault NA. Donor Risk Index for African American liver transplant recipients with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2013;58(4):1263-9.
55. IBGE. Censo demográfico : 2010 : características da população e dos domicílios : resultados do universo. 2010.
56. Lai JC, Roberts JP, Vittinghoff E, Terrault NA, Feng S. Patient, center and geographic characteristics of nationally placed livers. *Am J Transplant.* 2012;12(4):947-53.

57. Ertel AE, Wima K, Hoehn RS, Abbott DE, Shah SA. Hospital Utilization of Nationally Shared Liver Allografts from 2007 to 2012. *World J Surg.* 2016;40(4):958-66.
58. Gentry SE, Chow EK, Wickliffe CE, Massie AB, Leighton T, Segev DL. Impact of broader sharing on the transport time for deceased donor livers. *Liver Transpl.* 2014;20(10):1237-43.
59. Boecker J, Czigany Z, Bednarsch J, Amygdalos I, Meister F, Santana DAM, et al. Potential value and limitations of different clinical scoring systems in the assessment of short- and long-term outcome following orthotopic liver transplantation. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214221.
60. Ma Y, Wang Q, Yang J, Yan L. Comparison of Different Scoring Systems Based on Both Donor and Recipient Characteristics for Predicting Outcome after Living Donor Liver Transplantation. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136604.
61. Aranzana EM, Coppini AZ, Ribeiro MA, Massarollo PC, Szutan LA, Ferreira FG. Model for End-Stage Liver Disease, Model for Liver Transplantation Survival and Donor Risk Index as predictive models of survival after liver transplantation in 1,006 patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(6):413-8.

# ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Índice de risco dos doadores e sua implicação no resultado do transplante de fígado no Hospital das Clínicas da UFMG

**Pesquisador:** AGNALDO SOARES LIMA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 63779317.7.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.986.087

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo de doadores e receptores de fígado do Hospital das Clínicas da UFMG, entre 1994 e 2014, por meio de pesquisa de prontuários eletrônicos armazenados em software específico do Grupo de Transplantes do HC-UFMG, além de prontuários do Serviço de Arquivo Médico do HC (SAME). Serão coletados os seguintes dados dos prontuários: idade do doador, idade do receptor, procedência do doador, raça do doador, causa da morte encefálica do doador, altura, peso e IMC do doador, tempo de isquemia fria até o transplante, tipo de enxerto, MELD do receptor, necessidade de suporte em terapia intensiva ao receptor antes do transplante. O estudo envolve o par doador-receptor e serão calculados os índices de risco do funcionamento do enxerto bem como as expectativas de sobrevida, e comparados aos dados relatadas na literatura internacional.

O sucesso na sobrevida dos pacientes transplantados aumentou após grandes avanços na conservação do enxerto, no cuidado intensivo e na imunossupressão do pós-transplantado. Por isso, o transplante de fígado é, hoje, opção de escolha para diversos pacientes com órgão em estágio terminal. Paradoxalmente a este sucesso, a maior indicação de transplantes põe em evidência a grande carência de doadores, notória no Brasil, o

que eleva a mortalidade nas filas de transplante em nosso país. A extrema carência de órgãos,

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S1 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.986.087

com conseqüente mortalidade na lista de espera tem flexibilizado os critérios adotados para aceitação de doadores. Enxertos de doadores que estão fora dos critérios ótimos para doação, chamados doadores com critérios expandidos, tem sido progressivamente mais utilizados. Este trabalho pretende analisar o perfil de doadores de fígado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), a fim de se conhecer a dinâmica de captação no Estado e de se classificar estes doadores em escala de risco.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo é analisar o perfil de doadores cadavéricos para transplante hepático em Minas Gerais nos últimos 20 anos.

Objetivo Secundário:

Verificar a adequação dos resultados obtidos com o transplante de fígado no Hospital das Clínicas, ao ser cotejado aos obtidos em estudos internacionais, para as mesmas faixas de risco dos doadores.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não são atribuídos riscos à essa pesquisa, por seu caráter retrospectivo de análise de prontuários.

Benefícios:

Os resultados do estudo proporcionarão o aumento do conhecimento sobre os riscos associados às características dos doadores de órgãos, favorecendo uma melhor seleção dos enxertos a ser utilizados para os transplantes.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto com financiamento próprio, exequível. Encontra-se bem estruturado do ponto de vista metodológico, com objetivos bem definidos e cronograma compatível. Foram anexados todos os documentos necessários.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados:

- Projeto no formato da plataforma Brasil e detalhado;
- Anuência da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG;
- Folha de rosto devidamente preenchida e assinada pelo pesquisador responsável e vice-diretor da Faculdade de Medicina da UFMG;
- Parecer consubstanciado com anuência do projeto pelo Departamento de Cirurgia da FM/UFMG;

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.986.087

- Anuência do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG para utilização das dependências e realização da pesquisa aos prontuários.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sou, SMJ, pela aprovação do projeto.

**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).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_847053.pdf	16/01/2017 13:42:12		Aceito
Outros	DEPE_Indice_de_risco_doadores.pdf	16/01/2017 13:41:51	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Pesq_Indice_de_Risco.pdf	04/01/2017 16:05:34	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesq_Risco_dos_Doadores.pdf	21/12/2016 17:36:00	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Outros	Parecer_Camara_Departamental_IR_doador.pdf	21/12/2016 17:31:41	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_da_Instituicao.pdf	21/12/2016 17:24:58	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Outros	637793177aprovacaoassinada.pdf	28/03/2017 10:05:03	Vivian Resende	Aceito
Outros	637793177parecerassinado.pdf	28/03/2017 10:05:08	Vivian Resende	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.986.087

Não

BELO HORIZONTE, 28 de Março de 2017

---

**Assinado por:**  
**Vivian Resende**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Índice de risco dos doadores e sua implicação no resultado do transplante de fígado no Hospital das Clínicas da UFMG

**Pesquisador:** AGNALDO SOARES LIMA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 63779317.7.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.404.093

**Apresentação do Projeto:**

Conforme apresentado em PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1136437\_E1.pdf: "Justificativa da Emenda: O projeto de pesquisa foi concebido para análise dos fatores de risco envolvidos com o enxerto hepático para transplante. Devido a atrasos na coleta de dados, foram ocorrendo novos transplantes no serviço. A inclusão destes casos transplantados até dezembro de 2020 possibilitará o aumento do número de casos e fortalecimento da análise estatística, sem prejuízo do tempo de seguimento pós transplante. O período originalmente previsto era de 1994 a 2014."

**Objetivo da Pesquisa:**

Não foram alterados nesta emenda.

Na Plataforma Brasil estão apresentados (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1136437\_E1.pdf):

"Objetivo Primário: O objetivo deste estudo é analisar o perfil de doadores cadavéricos para transplante hepático em Minas Gerais nos últimos 20 anos.

Objetivo Secundário: Verificar a adequação dos resultados obtidos com o transplante de fígado no Hospital das Clínicas, ao ser cotejado aos obtidos em estudos internacionais, para as mesmas faixas de risco dos doadores"

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não foram alterados nesta emenda.

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 5.404.093

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma emenda para extensão de prazo de coleta.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Solicitacao\_de\_Emenda\_em\_Projeto\_de\_Pesquisa.pdf: "Considerando a evolução do transplante hepático e das alterações relativas à captação de órgãos, solicitamos que a amostra do referido projeto de pesquisa seja estendida a pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital das Clínicas da UFMG até 31/12/2020. O período originalmente compreendido no projeto era de 1994 a 2014. Essa alteração permitirá uma análise mais adequada desta população, por aumentar o número de observações e não incorrerá a nenhum risco adicional ao paciente relacionado a pesquisa.\*"

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Como não há alteração nos riscos e não foram observados óbices ético, portanto, aprova-se a emenda.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-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).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1136437_E1.pdf	11/05/2022 00:11:20		Aceito
Outros	Solicitacao_de_Emenda_em_Projeto_de_Pesquisa.pdf	11/05/2022 00:09:35	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Outros	637793177parecerassinado.pdf	28/03/2017 10:05:08	Vivian Resende	Aceito
Outros	637793177aprovacaoassinada.pdf	28/03/2017 10:05:03	Vivian Resende	Aceito
Outros	DEPE_Indice_de_risco_doadores.pdf	16/01/2017 13:41:51	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Pesq_Indice_de_Risco.pdf	04/01/2017 16:05:34	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.404.093

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesq_Risco_dos_Doadores.pdf	21/12/2016 17:36:00	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Outros	Parecer_Camara_Departamental_IR_do ador.pdf	21/12/2016 17:31:41	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_da_Instituicao.pdf	21/12/2016 17:24:58	AGNALDO SOARES LIMA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 12 de Maio de 2022

Assinado por:

Críssia Carem Paiva Fontainha  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3408-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br