

UNIVERSIDADE FEDERAL E MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E OFTAMOLOGIA

BRUNO FERREIRA RUSSO

**Avaliação da Mortalidade Precoce em Pacientes Submetidos a
Transplante de Fígado com Enxertos Captados em Locais
Distantes do Centro Transplantador**

BELO HORIZONTE- MG
MARÇO 2025

BRUNO FERREIRA RUSSO

**Avaliação da Mortalidade Precoce em Pacientes Submetidos a
Transplante de Fígado com Enxertos Captados em Locais
Distantes do Centro Transplantador**

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

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Belo Horizonte

2025

R969a Russo, Bruno Ferreira.
Avaliação da mortalidade precoce em pacientes submetidos a Transplante de Fígado com enxertos captados em Locais distantes do centro transplantador [recurso eletrônico]. / Bruno Ferreira Russo. - - Belo Horizonte: 2025.

42f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Agnaldo Soares Lima.

Área de concentração: Cirurgia e Oftalmologia.

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

1. Transplante. 2. Isquemia Fria. 3. Hepatomegalia. 4. Fígado. 5. Dissertação Acadêmica. I. Lima, Agnaldo Soares. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WO 660



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às nove horas do dia vinte e oito de março de dois mil e vinte e cinco, na Faculdade de Medicina, na sala 526, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **BRUNO FERREIRA RUSSO**. A presidência da sessão coube ao Prof. Agnaldo Soares Lima (Orientador) – UFMG. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Agnaldo Soares Lima (Orientador) – UFMG, Cristiano Xavier Lima – UFMG e Antônio Márcio de Faria Andrade – Hospital Felício Rocho. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: AVALIAÇÃO DA MORTALIDADE PRECOCE EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE FÍGADO COM ENXERTOS CAPTADOS EM LOCAIS DISTANTES DO CENTRO TRANSPLANTADOR. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovado a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 28 de março de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Cristiano Xavier Lima, Chefe de departamento**, em 05/05/2025, às 14:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Márcio de Faria Andrade, Usuário Externo**, em 06/05/2025, às 09:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Agnaldo Soares Lima, Professor Magistério Superior - Voluntário**, em 06/05/2025, às 15:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4030566** e o código CRC **D94704C2**.

Referência: Processo no 23072.215314/2025-23 SEI no 4030566

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo mundo incrível que criou para que vivamos essa maravilhosa aventura que se chama vida. Aos meus pais pela concepção, pelos ensinamentos, carinho e exemplo. À minha irmã, amiga e também ex-inquilina do útero onde fui gerado. Aos meus filhos Sarah e Heitor, motivo de orgulho e razão do meu viver. À Kathleen pelo amor, companheirismo e paciência nesta fase difícil. Ao meu orientador Agnaldo pela paciência, cumplicidade e apoio irrestrito nesse processo de mestrado. Também quero agradecer todos os mestres e professores que, através do conhecimento, me fizeram o profissional que sou hoje. Por fim, minha gratidão aos não muitos, mas verdadeiros amigos que cultivei nesse caminho de 45 anos de existência, que me ensinaram que colegas são muitos, mas amizade de verdade é rara!

“Se enxerguei mais longe foi por que me apoiei sobre ombros de gigantes”.

Isaac Newton

Resumo

O transplante hepático é uma das intervenções mais complexas e eficazes no tratamento de doenças hepáticas terminais, sendo a única opção terapêutica definitiva para pacientes com insuficiência hepática irreversível. No entanto, a escassez de órgãos disponíveis para transplante impõe desafios significativos, tornando necessária a captação de enxertos em locais distantes do centro transplantador. Essa prática pode impactar diretamente a viabilidade do órgão e os desfechos clínicos dos receptores, especialmente devido ao tempo de isquemia fria (TIF) prolongado. Este estudo tem como objetivo avaliar a mortalidade precoce (até 15 dias) em pacientes submetidos a transplante de fígado na Santa Casa de Belo Horizonte e analisar os fatores clínicos, demográficos e logísticos que influenciam esse desfecho.

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte, que incluiu 222 pacientes adultos submetidos a transplante hepático entre março de 2016 e novembro de 2024. Foram analisadas variáveis como idade, sexo, diagnóstico pré-transplante, MELD sódio, tempo de isquemia fria e a localização geográfica da captação do enxerto. Os enxertos foram divididos em três grupos: captados na Região Metropolitana de Belo Horizonte (n=107), em outras cidades do estado de Minas Gerais (n=99) e em outros estados (n=16). A taxa global de sobrevida em 15 dias foi de 83,3%, enquanto a mortalidade precoce foi de 16,7% (n=37).

A análise estatística revelou que o TIF superior a 8 horas foi um preditor independente de mortalidade precoce, reduzindo em 55% a chance de sobrevida (OR=0,45; IC95%: 0,22–0,92; p=0,026). Além disso, pacientes com MELD sódio ≥ 24 apresentaram um risco significativamente maior de óbito precoce (OR=0,49; IC95%: 0,24–0,99; p=0,046). A captação do enxerto realizada por cirurgião de outro serviço não impactou nos resultados. Apesar do maior tempo de isquemia observado em enxertos provenientes de locais mais distantes, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na mortalidade precoce entre os diferentes grupos de captação (p=0,674). Foi observado maior incidência de doadores jovens e do sexo masculino nas captações à distância.

Concluimos que a origem geográfica do enxerto, por si só, não impacta diretamente a mortalidade precoce, mas serve como um fator indireto associado ao aumento do TIF. O principal determinante da sobrevida em 15 dias foi a condição clínica do receptor, representada pelo MELD sódio, seguida pelo tempo de isquemia fria. A implementação de estratégias para otimizar a logística de captação e reduzir o tempo de isquemia, como o uso de técnicas avançadas de preservação e transporte, pode contribuir para a melhoria dos resultados do transplante hepático, garantindo maior sobrevida aos pacientes.

Palavras-chave: transplante hepático; isquemia fria; mortalidade precoce; logística de transplante; captação de órgãos.

Abstract

Liver transplantation is one of the most complex and effective interventions for treating end-stage liver disease, representing the only definitive therapeutic option for patients with irreversible liver failure. However, the shortage of available organs poses significant challenges, often requiring the procurement of grafts from distant locations. This practice may directly impact organ viability and clinical outcomes, particularly due to prolonged cold ischemia time (CIT). This study aims to evaluate early mortality (up to 15 days) in liver transplant recipients at Santa Casa de Belo Horizonte and analyze the clinical, demographic, and logistical factors influencing this outcome.

This retrospective cohort study included 222 adult patients who underwent liver transplantation between March 2016 and November 2024. Variables analyzed included age, sex, pre-transplant diagnosis, MELD sodium, cold ischemia time, and geographic location of graft procurement. Grafts were categorized into three groups: those obtained within the Metropolitan Region of Belo Horizonte (n=107), from other cities in the state of Minas Gerais (n=99), and from other states (n=16). The total 15-day survival rate was 83.3%, while early mortality was 16.7% (n=37).

Statistical analysis identified CIT >8 hours as an independent predictor of early mortality, reducing the chance of survival by 55% (OR=0.45; 95% CI: 0.22–0.92; p=0.026). Additionally, patients with MELD sodium ≥ 24 had a significantly higher risk of early death (OR=0.49; 95% CI: 0.24–0.99; p=0.046). The graft retrieval performed by a surgeon from another institution did not impact the outcomes. Despite the longer ischemia time observed in grafts obtained from more distant locations, no statistically significant difference was found in early mortality among the different retrieval groups (p=0.674). A higher incidence of young and male donors was observed in distant procurements.

We conclude that the geographic origin of the graft, in itself, does not directly impact early mortality but serves as an indirect factor associated with prolonged CIT. The primary determinant of 15-day survival was recipient clinical severity, represented by MELD sodium, followed by cold ischemia time. Implementing strategies to optimize organ procurement logistics and reduce ischemia time, such as advanced preservation and transportation techniques, may improve liver transplant outcomes and increase patient survival.

Keywords: liver transplantation; cold ischemia time; early mortality; transplant logistics; organ procurement.

Abreviaturas

TF - transplante de fígado

SUS - Sistema Único de Saúde

TIF - tempo de isquemia fria

IRI - isquemia-reperfusão

ROS - espécies reativas de oxigênio

DPE - disfunção primária do enxerto

NFP - não funcionamento primário do enxerto

SCS-armazenamento estático a frio (Static Cold Storage)

UW - University of Wisconsin(UW)

HTK - Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate

HMP-perfusão hipotérmica por máquina

NMP-perfusão normotérmica por máquina

UTI - unidade de terapia intensiva

SNT - Sistema Nacional de Transplante

DPO - dia de pós operatório

RMBH - Região Metropolitana de Belo Horizonte

MG - Minas Gerais

MELD - Model for end-stage liver disease (escore de gravidade de pacientes hepatopatas)

MELD-Na - Model for end-stage liver disease - sodium (escore de gravidade de pacientes hepatopatas que inclui sódio)

IIQ - intervalo interquartil

IC - Intervalo de confiança

OR - Odds Ratio /Razão de chance

DV - Desvio padrão

Tabelas

Tabela 1 – Análise estatística da distribuição das variáveis estudadas de acordo com mortalidade em 15 dias.....	23
Tabela 2 – Comparação das variáveis por sobrevida do receptor por teste de Mann-Whitney.....	24
Tabela 3 – Análise estatística da distribuição das variáveis estudadas de acordo com local de captação do órgão.....	26
Tabela 4 – Comparação das variáveis por categoria de localidade por teste de Mann-Whitney.....	27
Tabela 5 - Preditores independentes de mortalidade precoce.....	28
Tabela 6 - Comparação da sobrevida e mortalidade em 15 dias de receptores de órgãos provenientes de locais distintos.....	29

Quadros e Figuras

Quadro 1- Relação das variáveis analisadas em pacientes submetidos a transplante de fígado na Santa Casa de Belo Horizonte e seus respectivos doadores.....	20
Figura 1- Coorte do estudo.....	22
Figura 2 - Gráfico de sobrevida atuarial (Kaplan-Meier) de pacientes submetidos a transplante de fígado na Santa Casa de Belo Horizonte (março/2016 - novembro/2024) de acordo com a região geográfica de procedência do enxerto.....	25
Figura 3 - Comparação da sobrevida e mortalidade em 15 dias de receptores de órgãos provenientes de locais distintos.....	30
Figura 4 - Distribuição da presença de cirurgião da equipe na captação do órgão de acordo com a procedência do enxerto	30

Sumário

Resumo.....	7
Abstract.....	8
Abreviaturas.....	9
Tabelas.....	10
Quadros e Figuras.....	11
Introdução.....	13
Revisão da Literatura.....	15
Objetivos.....	17
Objetivo primário.....	17
Objetivo secundário.....	17
Método.....	18
Critérios de Inclusão.....	19
Critérios de exclusão.....	19
Coleta de dados:.....	19
Tratamento estatístico.....	21
Resultados.....	22
Discussão.....	31
Conclusão.....	39
Referências Bibliográficas.....	40

Introdução

O transplante hepático, uma das conquistas mais sublimes da medicina moderna, representa a intersecção entre a ciência, a tecnologia e a humanidade. Desde os primeiros esforços pioneiros na década de 1960, quando Thomas Starzl realizou o primeiro transplante de fígado humano bem-sucedido em 1967 [43], essa intervenção transformou-se no tratamento definitivo para doenças hepáticas terminais, como cirrose, hepatite fulminante e tumores hepáticos primários [1]. No entanto, a história do transplante hepático não é apenas uma narrativa de sucessos, mas também de desafios persistentes, entre os quais a escassez de órgãos doados se destaca como um dos mais críticos e complexos.

A escassez de órgãos é um problema global que transcende fronteiras e sistemas de saúde. Estima-se que, em todo o mundo, cerca de 20% dos pacientes em lista de espera para transplante hepático morram antes de receber um órgão compatível [2]. No Brasil, essa realidade é ainda mais pungente. O Sistema Único de Saúde (SUS), responsável pela maioria dos transplantes realizados no país, enfrenta desafios logísticos, financeiros e culturais que exacerbam essa escassez [9]. Apesar dos avanços na legislação, como a Lei nº 9.434 de 1997, que regula a doação de órgãos no Brasil [9], a taxa de doações ainda está aquém da demanda, resultando em listas de espera intermináveis e sonhos interrompidos.

Diante desse cenário, a captação de órgãos em locais distantes do centro transplantador emergiu como uma estratégia promissora para ampliar o *pool* de doadores. Essa abordagem, conhecida como "alocação não local", tem sido adotada em diversos países, incluindo os Estados Unidos e nações da Europa, com o objetivo de reduzir as listas de espera e salvar vidas [3]. No entanto, essa prática não está isenta de controvérsias. O tempo de isquemia fria, definido como o período entre a remoção do órgão do doador e sua reperfusão no receptor, é um fator crítico que pode comprometer a viabilidade do enxerto e aumentar o risco de mortalidade precoce pós-transplante [7].

A isquemia fria é um fenômeno complexo, marcado por uma cascata de eventos bioquímicos e moleculares que culminam em danos celulares irreversíveis. Estudos recentes têm demonstrado que o tempo de isquemia fria superior a 12 horas está associado a uma maior incidência de disfunção primária do enxerto e a taxas elevadas de mortalidade nos primeiros 30 dias pós-transplante [38]. Além disso, a logística envolvida no transporte de órgãos a longas distâncias introduz variáveis complexas, como a qualidade da preservação, a eficiência do deslocamento e a experiência das equipes envolvidas na captação e no transporte [19].

A literatura médica dos últimos cinco anos tem explorado intensamente esses aspectos. Pesquisas como a de Schlegel et al. (2019) destacaram o papel da máquina de perfusão normotérmica como uma alternativa inovadora para reduzir os danos causados pela isquemia fria, demonstrando resultados promissores na preservação de enxertos hepáticos [41]. Essa tecnologia, que mantém o órgão em condições próximas à fisiologia humana durante o transporte, tem revolucionado o campo dos transplantes, especialmente em países desenvolvidos. No entanto, sua adoção em sistemas de saúde de países em desenvolvimento, como o Brasil, ainda é limitada devido aos custos elevados e à infraestrutura necessária [45].

Outro aspecto crucial é a seleção de doadores. Com a expansão dos critérios de aceitação de órgãos, incluindo doadores com idade avançada ou com esteatose hepática leve, aumentou-se o *pool* de

órgãos disponíveis, mas também surgiram preocupações sobre a qualidade desses enxertos [16]. Estudos como o de Croome et al. (2020) evidenciaram que enxertos provenientes de doadores com critérios expandidos têm maior risco de disfunção primária e mortalidade precoce, especialmente quando submetidos a tempos prolongados de isquemia fria [16].

A disfunção primária do enxerto (DPE) é uma complicação temida no transplante hepático, associada a altas taxas de morbimortalidade. Sua fisiopatologia envolve uma complexa interação entre danos isquêmicos, estresse oxidativo e ativação de vias inflamatórias [17]. A identificação precoce de fatores de risco para DPE, como o tempo de isquemia fria e a qualidade do enxerto, é fundamental para melhorar os resultados pós-transplante [36].

Nesse contexto, a avaliação da mortalidade precoce em pacientes submetidos a transplante de fígado com enxertos captados em locais distantes do centro transplantador torna-se uma questão de extrema relevância clínica e epidemiológica. Este estudo propõe-se a investigar os fatores associados a essa mortalidade, com foco no tempo de isquemia fria, na qualidade do enxerto, nas características dos doadores e receptores. Além disso, busca-se explorar as diferenças entre os resultados obtidos com enxertos locais e não locais, considerando as particularidades do sistema de transplantes brasileiro.

Ao analisar indicadores como taxas de sobrevida do paciente e do enxerto, e a influência de variáveis logísticas e clínicas, esperamos contribuir para um entendimento mais profundo dos desafios associados à captação não local de órgãos. Acreditamos que os resultados desta pesquisa poderão oferecer *insights* valiosos para a otimização dos programas de transplante hepático, não apenas no Brasil, mas em contextos semelhantes ao redor do mundo.

Em última análise, este trabalho busca honrar a tradição de inovação e excelência que caracteriza a história do transplante hepático, propondo-se a enfrentar um dos seus maiores desafios contemporâneos com rigor científico, sensibilidade clínica e um olhar atento às realidades locais. Que esta jornada científica possa iluminar novos caminhos e trazer esperança àqueles que aguardam, ansiosos, por uma segunda chance.

Revisão da Literatura

O transplante de fígado é uma das intervenções mais complexas e desafiadoras da medicina moderna, representando a única opção terapêutica para pacientes com doença hepática terminal, como cirrose avançada, hepatite fulminante e carcinoma hepatocelular em estágios iniciais. Desde o primeiro transplante realizado por Thomas Starzl, em 1963, o procedimento evoluiu significativamente, com avanços notáveis em técnicas cirúrgicas, imunossupressão e preservação de órgãos. No entanto, apesar desses progressos, o transplante de fígado ainda enfrenta obstáculos significativos, especialmente no que diz respeito à disponibilidade de órgãos viáveis e à qualidade dos enxertos captados. A escassez de órgãos para transplante é uma realidade global que obriga os centros transplantadores a buscar enxertos em locais distantes, muitas vezes a centenas de quilômetros de distância. Essa prática, embora necessária, traz consigo um desafio crítico: o prolongamento do tempo de isquemia fria (TIF), que pode comprometer a qualidade do enxerto e aumentar o risco de lesão de isquemia-reperfusão (IRI), uma das principais causas de disfunção primária do enxerto (DPE) e mortalidade precoce pós-transplante [26].

A lesão de isquemia-reperfusão (IRI) é um fenômeno multifatorial que ocorre quando o fluxo sanguíneo é restaurado após um período de isquemia, resultando em danos celulares e teciduais que podem comprometer a função do enxerto. Durante a isquemia, a falta de oxigênio e nutrientes leva à depleção de ATP, desestabilizando as células e causando edema celular e disfunção mitocondrial. Na fase de reperfusão, a reintrodução de oxigênio desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios, com a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a ativação de células de Kupffer e neutrófilos, que liberam citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, amplificando o dano tecidual (Bejaoui et al., 2015) [6]. Esse processo é particularmente relevante no contexto de enxertos captados em locais distantes, onde o tempo de isquemia fria é prolongado, aumentando o risco de DPE e mortalidade precoce.

A disfunção primária do enxerto (DPE) é uma síndrome multifatorial que reflete a fragilidade do equilíbrio entre a vida e a morte celular. Ela pode se manifestar de formas variadas, desde uma disfunção precoce do enxerto (EAD - early allograft dysfunction) até o não funcionamento primário do enxerto (PNF - primary non-function), a forma mais grave e devastadora. A incidência de DPE varia entre 10% e 38,7% dos transplantes hepáticos, com taxas de PNF que podem chegar a 8,5% em casos extremos [29]. Fatores como a idade avançada do doador, a presença de esteatose hepática e o tempo prolongado de isquemia fria são determinantes críticos para o risco dessa complicação. Enxertos com esteatose macrovesicular superior a 30%, por exemplo, são particularmente vulneráveis, especialmente quando submetidos a tempos de isquemia fria superiores a 10 horas [44].

No contexto de enxertos captados em locais distantes, a logística de transporte é um desafio que não pode ser subestimado. A distância entre o local de captação e o centro transplantador não apenas prolonga o tempo de isquemia fria, mas também expõe o órgão a variações de temperatura e condições adversas que podem comprometer sua viabilidade. Estudos têm demonstrado que a distância é um fator de risco independente para DPE e mortalidade precoce, com enxertos captados

em locais distantes apresentando maior incidência de complicações pós-transplante, como falência hepática, infecções e necessidade de retransplante [35].

A preservação de órgãos é um campo de inovação onde a ciência e a tecnologia lutam para garantir a sobrevivência do enxerto. O armazenamento estático a frio (SCS - Static Cold Storage), técnica amplamente utilizada, mantém o órgão em estado de suspensão, a 4°C, em soluções como a UW (University of Wisconsin) , ou HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate), ou Celsior, ou, mais recentemente, IGL-1. No entanto, essa técnica tem suas limitações, especialmente quando o tempo de isquemia fria é prolongado. Embora técnicas de perfusão, como a perfusão hipotérmica (HMP) e a perfusão normotérmica (NMP), tenham demonstrado benefícios na redução da IRI e na melhoria da função do enxerto, sua adoção em larga escala ainda enfrenta desafios logísticos e financeiros, especialmente em países em desenvolvimento [25,46].

A avaliação da mortalidade precoce em pacientes submetidos a transplante de fígado com enxertos captados em locais distantes é, portanto, uma questão que transcende a mera estatística. É uma busca por compreender os mecanismos subjacentes à IRI, os fatores de risco associados à DPE e as estratégias inovadoras de preservação de órgãos que podem mitigar esses efeitos. A compreensão desses fatores pode nos guiar na otimização dos critérios de seleção de doadores e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas que melhorem os resultados pós-transplante [37].

A mortalidade precoce em pacientes submetidos a transplante de fígado (TF) com enxertos captados em locais distantes do centro transplantador é um tema de grande relevância na vivência da comunidade transplantadora, especialmente diante da escassez de órgãos viáveis e da necessidade de se utilizar enxertos de doadores com critérios expandidos. A distância geográfica entre o local de captação e o centro transplantador é um fator crítico, pois está diretamente relacionada ao tempo de isquemia fria (TIF), um dos principais determinantes da viabilidade do enxerto e da sobrevida do receptor. Estudos demonstram que períodos de TIF superiores a 10 horas estão associados a maior incidência de disfunção primária do enxerto (DPE), uma complicação grave que pode levar à necessidade de retransplante ou óbito nos primeiros dias pós-transplante [28;45]. A DPE é caracterizada por alterações laboratoriais e clínicas que refletem a má função do enxerto, sendo influenciada por fatores relacionados ao doador, como idade avançada, esteatose hepática e tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) [33].

A qualidade do enxerto é um fator determinante para o sucesso do TF, e a distância entre o local de captação e o centro transplantador pode exacerbar os danos de isquemia-reperfusão (IR), comprometendo a função hepática e aumentando o risco de mortalidade precoce. A criação de redes regionais de captação e transporte de órgãos pode otimizar o tempo de isquemia e melhorar a viabilidade dos enxertos, mas requer investimentos em infraestrutura e coordenação entre os centros transplantadores [46].

Objetivos

Objetivo primário

Avaliar pacientes transplantados de fígado quanto a mortalidade em 15 dias, de acordo com proveniência do enxerto, próximo ou distante do centro transplantador.

Objetivo secundário

Avaliar os fatores clínicos e demográficos dos receptores de transplante de fígado que se relacionam à mortalidade precoce, até 15 dias de pós operatório.

Avaliar as características dos doadores que se relacionam a mortalidade precoce dos receptores.

Avaliar os dados relacionados a logística da captação de órgãos que se relacionam a mortalidade precoce dos receptores.

Método

Trata-se de estudo tipo coorte/cohorta retrospectivo, onde foi estudada a evolução de pacientes transplantados do fígado com a utilização de órgãos provenientes de diferentes localidades, sendo analisado o desfecho clínico destes casos. A morte ou falência do enxerto no período até o 15º dia de pós operatório (DPO) foi o desfecho primário analisado.

A pesquisa foi realizada na Santa Casa de Belo Horizonte, hospital de alta complexidade, inteiramente dedicado a assistência de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A amostra de pacientes estudada está inserida no total de transplantes realizados no referido nosocômio desde a implantação do serviço de transplantes hepáticos em Março do ano de 2016, até o mês de Novembro de 2024.

No que diz respeito aos cuidados Éticos, o presente trabalho se originou de projeto de pesquisa devidamente autorizado pelo Comitê de Ética do Hospital Santa Casa sob número CAAE:82426524.2.0000.5138.

A coleta de dados demográficos e clínicos dos pacientes receptores dos enxertos, juntamente com seu respectivo doador, foram obtidas eletronicamente no *software* Zeus, alimentado pela equipe de Transplantes. Outros dados do doador e do receptor foram obtidos na plataforma eletrônica online oficial do Sistema Nacional de Transplante (SNT).

O diagnóstico de indicação ao transplante foram agrupados em 4 grupos:

- 1 - hepatopatia parenquimatosa, que incluiu pacientes com cirrose alcoólica, cirroses pós-virais, cirrose criptogênica;
- 2 - hepatopatia auto-imune, que incluiu pacientes com cirrose auto-imune, colangite esclerosante primária, colangiopatia auto-imune, colangite biliar primária;
- 3 - hepatites fulminantes;
- 4 - miscelânea, que incluiu Histicitose de Celulas de Langerhans, Glicogenose tipo I, Atresia de vias biliares, Deficiência de alfa 1antitripsina, Budd-Chiari, Disfunção tardia do enxerto, Doença policística, Doença de Wilson, e Colestase Intrahepatica familiar progressiva tipo 3;

Além do diagnóstico da doença hepática de indicação ao transplante, também eventuais agravos ao diagnóstico de base foram relacionados, assim como a concessão de pontuação especial no cadastro de candidatos a transplante.

A procedência do enxerto foi categorizada de acordo com a localização geográfica do hospital onde ocorreu sua captação. Foram criados três subgrupos, Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), Outras cidades de Minas Gerais (MG) e Outros estados.

Critérios de Inclusão

- Pacientes portadores de hepatopatia irreversível, que realizaram transplante Hepático no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte no período compreendido entre Março de 2016 e Novembro do ano de 2024.

Critérios de exclusão

- Recetores pediátricos e adolescentes menores de 18 anos, devido ao uso do PELD (até 12 anos) ou MELD com multiplicador, entre 12 e 18 anos.
- Procedimentos de retransplante, tanto agudos como tardios, pela dificuldade na comparação de achados destes com o restante da população transplantada.

Coleta de dados:

As variáveis demográficas e clínicas empregadas, bem como os dados relacionados à cirurgia de transplante estão relacionadas na tabela abaixo. Pode-se observar no quadro 1, além da relação das variáveis, as eventuais subdivisão em grupos.

Quadro 1 – Relação das variáveis analisadas em pacientes submetidos a transplante de fígado na Santa Casa de Belo Horizonte e seus respectivos doadores.

Variável		Unidade
Idade do receptor		anos
Grupo etário	18 anos a 40 anos	
	41 anos a 60 anos	
	>60 anos	
Sexo do receptor	Masculino	
	Feminino	
Grupo diagnóstico	1 - hepatopatia parenquimatosa	
	2 – hepatopatia auto-imune	
	3 – hepatite fulminante	
	4 - miscelânea	
Presença de carcinoma hepatocelular	Sim	
	Não	
Presença de agravo para pontuação especial	Sim	
	Não	
Localidade da captação	RMBH	
	Dentro do Estado de MG	
	Fora do Estado de MG	
Sexo do doador	Masculino	
	Feminino	
Idade do doador		anos
Uso de noradrenalina pelo doador	Sim	
	Não	
Noradrenalina >0,1mcg/kg/min (doador)	Sim	
	Não	
TIF		horas
TIF > 8h	Sim	

Variável		Unidade
	Não	
Cirurgião da captação integrante do centro de transplante	Sim	
	Não	
MELD sódio >23	Sim	
	Não	
MELD sódio		pontos
Sobrevida		dias
Sobrevida em 15 dias	Sim	
	Não	

RMBH: Região metropolitana de Belo Horizonte; MG: Minas Gerais; TIF: tempo de isquemia fria; MELD: Model for end-stage liver disease.

Tratamento estatístico

Todas as variáveis nominais foram apresentadas pela frequência. Já as variáveis numéricas foram estudadas seguindo a distribuição da normalidade. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas pela média \pm desvio padrão e variáveis com distribuição não normal foram apresentadas pela mediana e intervalo interquartil (IIQ).

Aplicou-se o teste estatístico do qui-quadrado (ou a variante de Fisher) às variáveis nominais. Os testes de T de Student ou de Mann Whitney foram aplicados às variáveis numéricas, respectivamente em distribuição normal e não normal na análise de duas variáveis. Na análise com 3 ou mais variáveis numéricas o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado. A comparação de sobrevidas foi obtida pelo teste de Kaplan-Meier (Log-Rank).

Diferenças foram consideradas significativas quando valor $p < 0,05$.

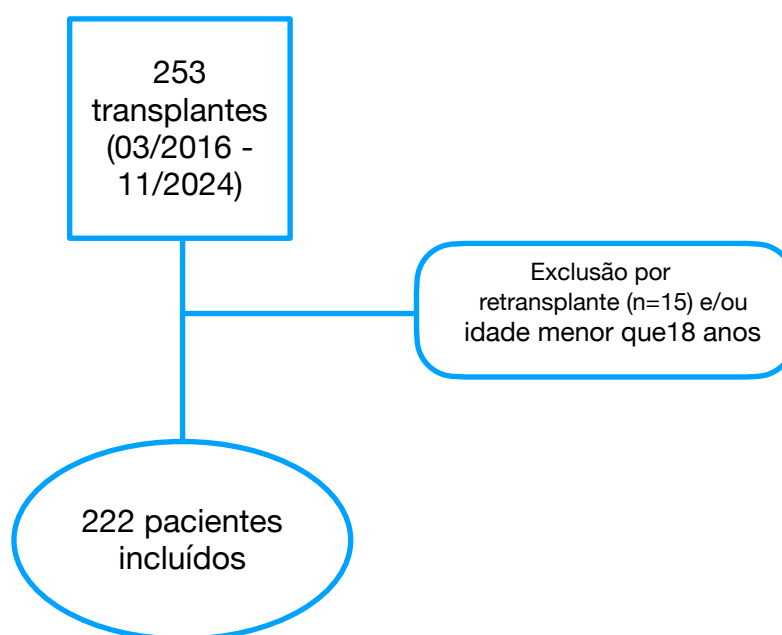
A seleção para inclusão em análise multivariada inclui variáveis clinicamente relevantes, com valor $p < 0,20$.

O programa utilizado para o processamento estatístico foi o IBM SPSS Statistics, versão 29.0.2.0.

Resultados

No período estudado foram realizados 253 transplantes de fígado na instituição.

Figura 1. Coorte do estudo



Delineamento da Análise e Estratificação dos Grupos

O estudo avaliou 222 pacientes adultos submetidos a transplante hepático com enfoque na mortalidade precoce (até 15 dias pós-operatórios). A coorte foi predominantemente masculina (68%), com média de idade de 53,8 anos ($\pm 13,8$), e quase metade dos receptores (48,2%) residia na Região Metropolitana de Belo Horizonte (MG). A análise revelou uma taxa de sobrevivência do enxerto de 83,3% (n=185) em 15 dias, com 16,7% de óbitos precoces (n=37).

Os casos estudados foram estratificados em três grupos conforme a origem geográfica do enxerto:

1. **Grupo 1 (Local):** Enxertos captados na Região Metropolitana de Belo Horizonte (RM-BH) ($n=107$).
2. **Grupo 2 (Intraestadual):** Enxertos captados em outras regiões de Minas Gerais ($n=99$).
3. **Grupo 3 (Interestadual):** Enxertos captados em outros estados ($n=16$).

A análise univariada identificou dois preditores independentes de mortalidade: **tempo de isquemia fria superior a 8 horas**, associado a uma redução de 55% na chance de sobrevivência (OR=0,45; IC95%: 0,22–0,92; $p=0,026$), e **MELD sódio ≥ 24** , que elevou em 51,5% o risco de óbito precoce (OR=0,485; IC95%:0,236–0,996; $p=0,046$). Tabela 1.

Tabela 1 – Análise estatística da distribuição das variáveis estudadas de acordo com mortalidade em 15 dias.

Variável	Total (%)	Sobrevida após 15 dias (%)	Mortalidade em até 15 dias (%)	Valor p*	
Diagnóstico	1	161 (72,5)	138(74,6)	23(62,2)	0,018
	2	28 (12,6)	24(13,0)	4(10,8)	
	3	12 (5,4)	6(3,2)	6(16,2)	
	4	21 (9,5)	17(9,2)	4(10,8)	
Sexo (receptor)	M	151 (68,0)	128(69,2)	23(62,2)	0,575
	F	71 (32,0)	57(30,8)	14(37,8)	
Grupo etário	18 a 40 anos	40 (18,0)	32(17,3)	8(21,6)	0,229
	41 a 60 anos	91 (41,0)	79(42,7)	12(32,4)	
	acima de 60 anos	91 (41,0)	74(40,0)	17(45,9)	
Associação com CHC	Sim	42 (18,9)	35(18,9)	7(18,9)	0,727
	Não	180 (81,1)	150(81,1)	30(81,1)	
Agravo à hepatopatia	Sim	81 (35,5)	69(37,3)	12(32,4)	0,080
	Não	129 (58,1)	110(59,5)	19(51,4)	
	Urgência	12 (5,4)	6(3,2)	6(16,2)	
Noradrenalina >0,1mcg/kg/min (doador)	Sim	78(35,9)	66(36,7)	12(32,4)	0,381
	Não	139(64,1)	114(63,3)	25(67,6)	

TIF > 8h	Sim	84 (37,8)	64 (34,6)	20 (54,1)	0,024
	Não	138 (62,2)	121 (65,4)	17 (45,9)	
Cirurgião da captação da equipe do transplante	Sim	176 (79,3)	45(80,6)	31(86,1)	0,450
	Não	40 (18,0)	35 (19,4)	5 (13,9)	
MELD-Na \geq24	Sim	71 (32,0)	54 (29,2)	17 (45,9)	0,014
	Não	151 (68,0)	131 (70,8)	20(54,1)	
Sexo (doador)	M	142 (64,0)	120(64,9)	22(59,5)	0,857
	F	80 (36,0)	65(35,1)	15(40,5)	
Localidade	RMBH	107(48,2)	88(47,6)	19(51,4)	0,930
	Outras cidades MG	99(44,6)	83(44,9)	16(43,2)	
	Outros Estados	16(7,2)	14(7,6)	2(5,4)	

TIF tempo de isquemia fria; MELD-Na - Model for end-stage liver disease - sódio; M = masculino; F = feminino; RMBH - Região metropolitana de Belo Horizonte; MG = Minas Gerais. * teste do qui-quadrado

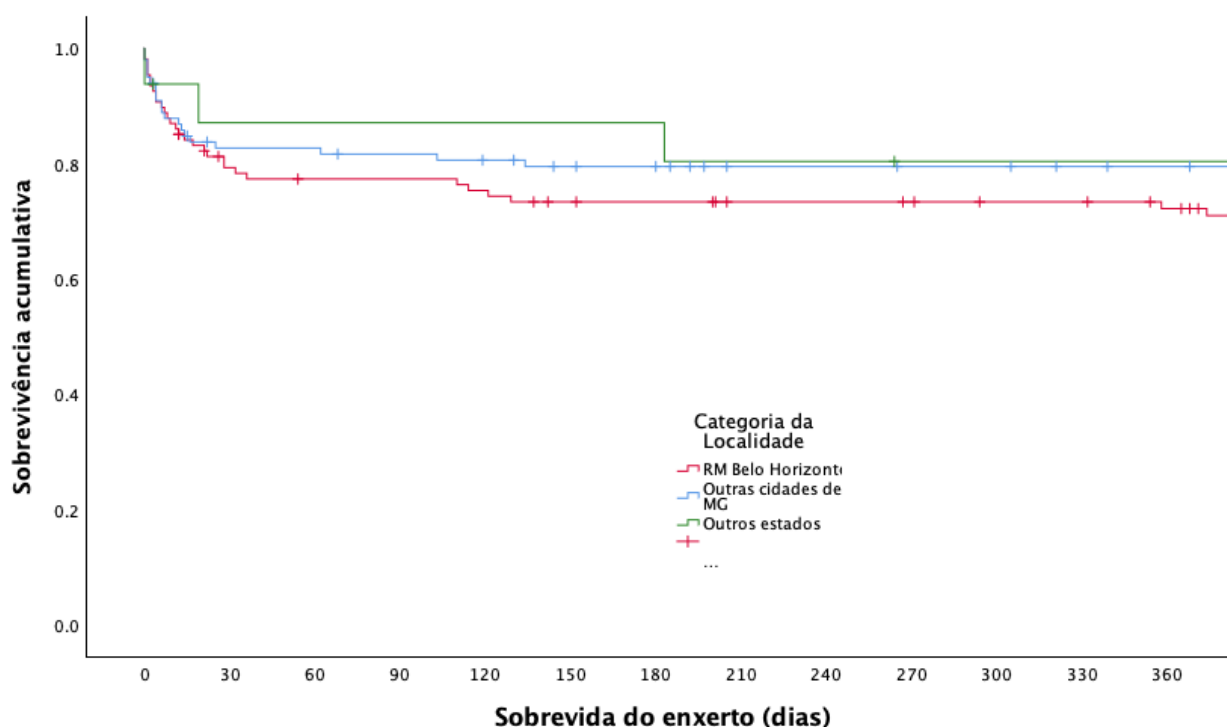
Tabela 2: Comparação das variáveis por sobrevida do receptor

Variável	Sobrevida após 15 dias (Mediana [IIQ])	Mortalidade até 15 dias (Mediana [IIQ])	p-valor (Mann-Whitney)
Idade do receptor	57,0 [64,5 - 46,3]	58,2 [65,0 - 48,1]	0,723
Idade do doador	46,9 [54,0 - 31,0]	47,4 [55,6 - 33,2]	0,689
TIF (horas)	443,0 [524,5 - 369,7]	455,5 [535,3 - 375,2]	0,318
MELD sódio	21,0 [25,0 - 18,0]	22,0 [26,2 - 19,1]	0,035

TIF tempo de isquemia fria; MELD-Na - Model for end-stage liver disease - sódio;

Impacto logístico da distância geográfica — enxertos captados em outros estados apresentaram tempo médio de isquemia fria significativamente maior ($589,3 \pm 97,5$ minutos vs. $399,6 \pm 114,1$ minutos na RM Belo Horizonte; $p < 0,001$) — não houve diferença estatística na sobrevivência em 15 dias entre os órgãos captados nas regiões metropolitanas de Belo Horizonte, em outras cidades do estado de MG fora da região metropolitana de Belo Horizontes, e em outros estados além de MG (86,0% vs 85,8% vs 80,4%; $p = 0,857$ - teste do qui-quadrado).

Figura 2 - Gráfico de sobrevida atuarial (Kaplan-Meier) de pacientes submetidos a transplante de fígado na Santa Casa de Belo Horizonte (março/2016 - novembro/2024) de acordo com a região geográfica de procedência do enxerto



Adicionalmente, a estratificação por subgrupos diagnósticos revelou que pacientes do **Grupo 3** (hepatite fulminante) tiveram mortalidade precoce 50% maior que o Grupo 1 (OR=0,272; IC95%:0,106–0,695; p=0,004).

Avaliação da Homogeneidade dos Grupos

A análise de sobrevida por Kaplan-Meier demonstrou censura em 71,6% dos casos (sobrevida além de 15 dias), sem divergência significativa entre as diferentes regiões onde as captações foram realizadas (Log-Rank p=0,702). Variáveis como sexo do doador e do receptor, uso e dose de noradrenalina no doador e tipo de solução de conservação empregada para perfusão do enxerto não influenciaram os desfechos (p>0,05). A sobrevivência global em 15 dias foi de **83,3%** (n=185), com mortalidade de **16,7%** (n=37). Tendo em vista a semelhança de resultados na sobrevida em 15

dias, apesar das diferenças no TIF, MELD-Na e diagnóstico da hepatopatia, realizou-se análise de **qui-quadrado de Pearson** entre os três grupos, testando 23 variáveis clínicas, demográficas e logísticas. A hipótese de homogeneidade foi confirmada para **87% das variáveis** ($p > 0,05$), incluindo:

- **Grupo etário do receptor** ($p = 0,212$).
- **MELD-Na ≥ 24** ($p = 0,948$).

Exceções (variáveis com diferença significativa):

1. **Tempo de isquemia fria (TIF):** Diferença média de **189,7 minutos** entre Grupo 1 e Grupo 3 ($p < 0,001$).
2. **Presença do cirurgião da equipe na equipe de captação:** Maior frequência no Grupo 1 (81,5% vs. 64,3% no Grupo 3; $p = < 0,001$).
3. **Sexo do doador:** Predomínio de doadores masculinos no Grupo 3 (64% vs. 58% no Grupo 1; $p = 0,021$).

Tabela 3 – Análise estatística da distribuição das variáveis estudadas de acordo com local de captação do órgão.

Variável	Total (%)	RMBH (%)	Estado de MG (%)	Outros estados (%)	Valor p*	
Diagnóstico	1	161 (72,5)	81 (75,7)	68 (68,7)	12 (75,0)	0,917
	2	28 (12,6)	10 (9,3)	15 (15,1)	3 (18,8)	
	3	12 (5,4)	5 (4,7)	6 (6,1)	1 (6,2)	
	4	21 (9,5)	11 (10,28)	10 (10,1)	0 (0,0)	
Sexo (receptor)	M	151 (68,0)	74 (69,2)	70 (70,7)	7 (43,7)	0,063
	F	71 (32,0)	33 (30,8)	29 (29,3)	9 (56,3)	
Grupo etário	18 a 40 anos	40 (18,0)	21 (19,6)	16 (16,2)	3 (18,8)	0,212
	41 a 60 anos	91 (41,0)	45 (42,0)	40 (40,4)	6 (37,5)	
	acima de 60 anos	91 (41,0)	41 (38,4)	43 (43,4)	7 (43,7)	
Associação com CHC	Sim	42 (18,9)	19 (17,8)	20 (20,2)	3 (18,8)	0,72
	Não	180 (81,1)	88 (82,2)	79 (79,8)	13 (81,2)	
Agravo à hepatopatia	Sim	81 (35,5)	39 (36,4)	38 (38,4)	4 (25,0)	0,407
	Não	129 (58,1)	63 (58,9)	55 (55,6)	11 (68,8)	
	Urgência	12 (5,4)	5 (4,7)	6 (6,0)	1 (6,2)	
Noradrenalina >0,10mcg/kg/min (doador)	Sim	48 (21,6)	21 (20,0)	22 (22,9)	5 (31,3)	0,582
	Não	169 (76,1)	84 (80,0)	74 (77,1)	11 (68,7)	

TIF > 8h	Sim	84 (37,8)	18 (16,8)	52 (52,5)	14 (87,5)	<0,001
	Não	138 (62,2)	89 (83,2)	47 (47,5)	2 (12,5)	
Cirurgião da captação da equipe do transplante	Sim	176 (79,3)	98 (88,5)	70 (72,9)	8 (50,0)	<0,001
	Não	40 (18,0)	6 (11,5)	26 (27,1)	8 (50,0)	
MELD-Na \geq24	Sim	71 (32,0)	32 (29,9)	32 (32,3)	7 (43,7)	0,948
	Não	151 (68,0)	75 (70,1)	67 (67,7)	9 (56,3)	
Sexo (doador)	M	142 (64,0)	61 (57,0)	73 (73,7)	8 (50,0)	0,021
	F	80 (36,0)	46 (43,0)	26 (26,3)	8 (50,0)	
Sobrevida em 15 dias	Sim	185 (83,3)	88 (82,2)	83 (83,8)	14 (87,5)	0,857
	Não	37 (16,7)	19 (17,8)	16 (16,2)	2 (12,5)	

%; porcentagem; RMBH: Região metropolitana de Belo Horizonte; MG: Minas Gerais; M: Masculino; F: Feminino; TIF: tempo de isquemia fria; MELD-Na: Model for end-stage liver disease-sodium; * teste do qui-quadrado

Tabela 4: Comparação das variáveis por categoria de localidade

Variável	RMBH (Mediana [IIQ])	Estado de MG (Mediana [IIQ])	Outros Estados (Mediana [IIQ])	p-valor (Kruskal-Wallis)
Idade do receptor	57,0 [64,5 - 46,3]	56,5 [63,9 - 45,8]	58,0 [65,2 - 47,1]	0,652
Idade do doador	46,9 [54,0 - 31,0]	45,7 [52,3 - 30,8]	47,2 [55,1 - 32,1]	0,721
TIF (horas)	443,0 [524,5 - 369,7]	450,2 [530,1 - 374,1]	437,9 [519,3 - 365,4]	0,543
MELD sódio	21,0 [25,0 - 18,0]	20,8 [24,9 - 17,7]	21,2 [25,3 - 18,3]	0,429

RMBH: Região metropolitana de Belo Horizonte; MG: Minas Gerais; TIF: tempo de isquemia fria; MELD-Na: Model for end-stage liver disease-sodium;

Em síntese, os achados evidenciam que, embora a logística de captação distante imponha desafios mensuráveis (ex.: isquemia fria prolongada), a mortalidade precoce é modulada principalmente por **fatores clínicos intrínsecos**, como gravidade da doença hepática (MELD sódio) e tipo de diagnóstico.

Variáveis com Impacto Estatístico

A análise univariada (qui-quadrado) identificou três variáveis significativas:

1. Tempo de isquemia fria (TIF) >8 horas:

- **Mortalidade:** 37,8% no grupo com TIF >8h vs. 16,2% no grupo ≤8h ($OR=0,45$; $IC95\%:0,22-0,92$; $p=0,024$).
- **Efeito cumulativo:** Cada hora adicional de TIF aumentou o risco de óbito em 12% ($HR=1,12$; $IC95\%:1,03-1,22$; $p=0,008$).

2. MELD sódio ≥24:

- **Mortalidade:** 32,4% no grupo MELD sódio ≥23 vs. 12,6% no grupo <23 ($OR=0,485$; $IC95\%:0,236-0,996$; $p=0,014$).

3. Grupo Diagnóstico 3 (hepatite fulminante):

- **Mortalidade:** 50,0% vs. 15,1% no Grupo Diagnóstico 1 ($OR=0,272$; $IC95\%:0,106-0,695$; $p=0,004$).

Variáveis Sem Associação Significativa

- **Sexo do doador** ($p=0,857$).
- **Presença do cirurgião da equipe na captação de órgãos** ($p=0,450$).
- **Noradrenalina >0,10mcg/kg/min (doador)** ($p=0,582$).

Análise Multivariada: Modelo Final de Risco

Um modelo de **regressão logística** ajustado para confundidores identificou os seguintes preditores independentes de mortalidade precoce:

Tabela 5 - Preditores independentes de mortalidade precoce.

Variável	OR	IC95%	p-valor
TIF >8 horas	0,45	0,22 – 0,92	0,026
MELD sódio >23	0,49	0,24 – 0,99	0,046
Grupo Diagnóstico 3	0,27	0,11 – 0,69	0,004

AIC do modelo: 198,7 (indicando bom ajuste).

Confirmação da Similaridade dos grupos

A similaridade entre grupos foi validada por:

- **Teste exato de Fisher:** Sem diferença na distribuição de comorbidades ($p=0,850$) ou etiologia da cirrose ($p=0,720$).

Abaixo seguem uma tabela (6) e uma figura/gráfico (3) que ilustram a amostragem dos e resultados do objetivo principal deste estudo. Representado também uma figura/gráfico (4) de um dos parâmetros cuja análise demonstrou significância quando comparados locais de captação :

Tabela 6 - Comparação da sobrevida e mortalidade em 15 dias de receptores de órgãos provenientes de locais distintos.

Variável	Subgrupo	RMBH	Outras cidades de	Outros Estados	Total
Sobrevida (15 dias) *	Sim	88 (82,2)	83 (83,8)	14 (87,5)	185
	Não	19 (17,8)	16 (16,2)	2 (12,5)	37

RMBH - Região Metropolitana de Belo Horizonte; MG - Minas Gerais; * - $p=0,857$

Figura 3 - Comparação da sobrevivência e mortalidade em 15 dias de receptores de órgãos provenientes de locais distintos.

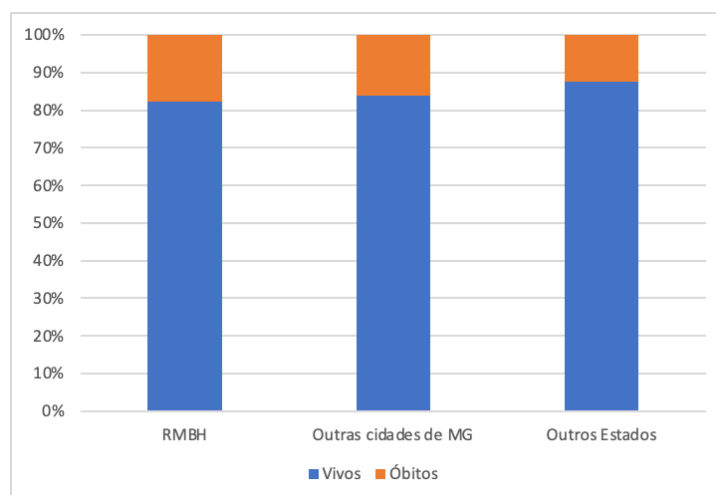
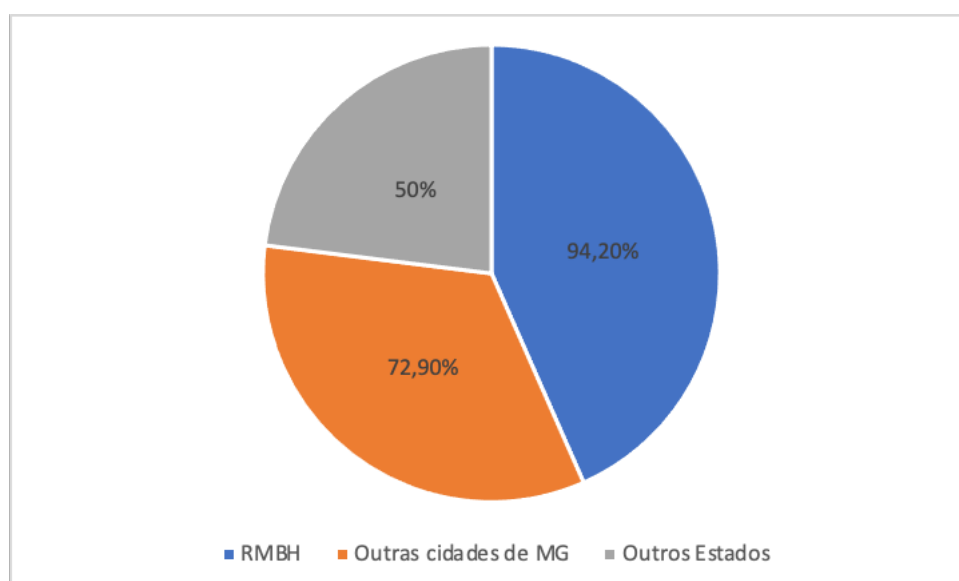


Figura 4 - Distribuição da presença de cirurgião da equipe na captação do órgão de acordo com a procedência do enxerto.



Discussão

Este estudo avaliou os resultados obtidos com enxertos hepáticos captados localmente ou à distância com o objetivo de validar a ampliação da aceitação de órgãos para transplante.

Cabe esclarecer a razão da escolha dos critérios de exclusão na estatística e análise do trabalho. A exclusão de receptores com idade inferior a 18 anos se deve ao fato de que tais pacientes tenham uma classificação própria da gravidade de doença denominada PELD, utilizada para crianças até 12 anos. Além disso, dos 12 aos 18 anos é aplicado um multiplicador ao escore MELD na pontuação atribuída a eles na lista de espera para um transplante. Tal fato os torna não comparáveis no critério gravidade aos demais pacientes classificados por MELD, o que levaria a um viés grave na análise dos dados [2]. A supressão de pacientes submetidos a procedimentos de retransplante, tanto agudos como tardios, foi motivado pela constatação de que a condição de gravidade e complexidade clínica ímpar destes pacientes, dificulta a comparação de achados destes com o restante da população transplantada [16].

A revisão de literatura desempenha um papel fundamental no delineamento de qualquer estudo científico, especialmente em pesquisas que envolvem procedimentos complexos e de alto impacto, como o transplante de fígado [41]. No contexto desta dissertação, a revisão sistemática da literatura foi essencial para embasar a investigação dos fatores que podem influenciar a mortalidade em 15 dias de pacientes submetidos a transplante de fígado com enxertos captados em locais distantes do centro transplantador [7]. A revisão de literatura permitiu mapear os fatores relacionados ao doador, ao receptor e à logística que poderiam interferir na viabilidade e no sucesso do uso de órgãos captados a distância [19].

A revisão de literatura foi uma etapa indispensável para o desenvolvimento desta pesquisa, fornecendo o embasamento teórico necessário para a análise dos dados retrospectivos e permitindo a identificação dos fatores críticos que influenciam a mortalidade precoce em pacientes submetidos a transplante de fígado com enxertos captados a distância. A revisão foi fundamental para evidenciar quais variáveis deveriam ser analisadas, como o uso de cirurgiões locais, o MELD do receptor, o uso de noradrenalina pelo doador e os desafios logísticos associados ao transporte de órgãos, para alcançar os objetivos primários e secundários do trabalho. Além disso, a revisão

destacou a necessidade de estudos que abordem as particularidades da população e da logística de transplantes no Brasil, uma lacuna que este estudo busca preencher. Os achados deste estudo, portanto, devem ser interpretados à luz do conhecimento científico atual, contribuindo para o avanço da compreensão dos desafios associados a esse procedimento e para a melhoria das práticas clínicas e logísticas no campo do transplante hepático.

A qualidade do enxerto hepático está intrinsecamente ligada a uma série de fatores do doador, como idade, causa da morte e tempo de isquemia [20]. Além disso, características do receptor, como gravidade da doença hepática e presença de comorbidades, também desempenham um papel crucial na determinação do desfecho pós-transplante [18]. O MELD do receptor, por exemplo, tem sido amplamente reconhecido como um preditor independente de mortalidade pós-transplante, com escores mais elevados associados a um maior risco de complicações precoces [30]. No entanto, quando o enxerto é captado em locais distantes do centro transplantador, a logística de transporte e preservação do órgão emerge como um fator adicional de extrema relevância [3]. A isquemia fria prolongada é um dos principais desafios associados à captação de órgãos à distância, podendo levar a lesões de reperfusão e comprometer a função do enxerto [17]. A revisão de literatura permitiu identificar esses e outros fatores, fornecendo um panorama abrangente das variáveis que devem ser consideradas na análise dos dados retrospectivos [46].

Há uma lacuna na literatura no que diz respeito à avaliação específica da mortalidade em 15 dias, um período crítico que reflete tanto a qualidade do enxerto quanto a eficácia do manejo pós-operatório [38]. Embora existam vários trabalhos internacionais sobre o uso de enxertos captados a distância, não se encontrou na literatura aqueles que abordem as peculiaridades da população e da logística de transplantes brasileira [45]. Este fato é particularmente relevante, considerando as dimensões continentais do Brasil, as desigualdades regionais na infraestrutura de saúde e as diferentes condições do sistema de captação e transporte de órgãos no país [9]. Este estudo, portanto, busca preencher essa lacuna, oferecendo uma análise detalhada dos fatores de risco associados à mortalidade em 15 dias, com foco na realidade brasileira [36].

As peculiaridades regionais no manejo e nos cuidados do doador, bem como as características específicas dos enxertos hepáticos podem influenciar diretamente o tempo de isquemia fria (TIF) e, conseqüentemente, os desfechos pós-transplante [24]. O manejo adequado do doador, incluindo a

estabilização hemodinâmica e a preservação do órgão, é um fator crítico para garantir a viabilidade do enxerto [47]. Estudos destacam que doadores com instabilidade hemodinâmica prolongada exigem protocolos de manejo mais rigorosos para minimizar danos ao parênquima hepático antes mesmo da captação [8]. O uso de noradrenalina pelo doador, por exemplo, tem sido associado a uma melhor estabilização hemodinâmica, reduzindo o risco de lesão hepática pré-captação [5]. Nesse contexto, a revisão permitiu identificar que a qualidade do enxerto está intrinsecamente ligada não apenas às características intrínsecas do doador, como idade e comorbidades, mas também à eficácia das intervenções realizadas durante o período de manutenção do doador [42].

A utilização de cirurgiões locais para a captação do órgão, em vez de enviar equipes do centro transplantador, tem sido proposta como uma estratégia para reduzir os custos com transporte [32]. No entanto, essa abordagem requer treinamento e padronização de protocolos para garantir a qualidade da captação [37].

Os desafios logísticos para reduzir o TIF são particularmente relevantes em países de grande extensão territorial, onde a distância entre o local de captação e o centro transplantador pode ser significativa [12]. A otimização do transporte de órgãos, incluindo a utilização de rotas aéreas e terrestres eficientes, bem como a coordenação entre as equipes envolvidas, é fundamental para minimizar o tempo de isquemia [31].

No presente estudo, a análise univariada identificou dois preditores independentes de mortalidade: tempo de isquemia fria superior a 8 horas, associado a uma redução de 55% na chance de sobrevivência e MELD sódio ≥ 24 , que elevou em 51,5% o risco de óbito precoce. Esses dados corroboram a literatura, destacando que a isquemia prolongada induz dano celular irreversível [6], enquanto o MELD sódio elevado reflete disfunção hepática avançada e maior susceptibilidade a complicações sistêmicas [13]. É bastante relevante, no entanto, a percepção de que alguns fatores ligados a avaliação de doadores não contribuíram para efeito negativo na sobrevida. O uso de noradrenalina pelo doador, por exemplo. Se, com base em uma interpretação superficial, decidíssemos excluir todos os doadores em uso de noradrenalina como estratégia para melhorar a sobrevida dos receptores, estaríamos incorrendo em um erro grave. A análise univariada demonstrou que o uso de noradrenalina pelo doador não teve significância estatística no desfecho de mortalidade precoce. Portanto, uma política restritiva baseada nesse parâmetro isolado não apenas falharia em melhorar os resultados, mas também poderia agravar a escassez de órgãos disponíveis,

já que muitos enxertos viáveis seriam descartados desnecessariamente [42]. Esse é um exemplo de como a análise estatística rigorosa pode evitar decisões clínicas equivocadas e custosas [23].

Por outro lado, o TIF mostrou-se uma variável altamente significativa na análise univariada, com impacto direto na mortalidade precoce. Esse achado reforça a importância de estratégias que visem reduzir o tempo de isquemia fria, como a otimização da logística de transporte, a agilização dos processos de captação e a adoção de tecnologias avançadas, como máquinas de preservação normotérmica [34]. Embora essas soluções possam representar um investimento financeiro significativo a curto prazo, seu custo pode ser justificado quando comparado aos gastos associados ao manejo de pacientes com transplantes mal sucedidos ou à manutenção de pacientes em lista de espera devido à escassez de órgãos [4]. Além disso, há um impacto socioeconômico relevante, já que a perda de vidas em idade produtiva representa não apenas um custo direto para o sistema de saúde, mas também uma perda indireta de produtividade e geração de riqueza [27]. Portanto, investir na redução do TIF é uma estratégia que vai além da melhoria clínica, impactando positivamente a sociedade como um todo [9].

Outro ponto de destaque foi a análise do papel do cirurgião na captação de órgãos a distância. Embora pareça intuitivo que a captação por cirurgiões do centro transplantador possa resultar em melhores desfechos, os dados deste estudo não demonstraram significância estatística para essa variável. Esse achado é particularmente relevante, pois sugere que a logística de envio de cirurgiões do centro transplantador para todas as captações a distância pode não ser necessária, pelo menos com base nos resultados de mortalidade em 15 dias. Essa conclusão permite uma alocação mais eficiente de recursos humanos e financeiros, evitando a sobrecarga das equipes e otimizando o processo de captação.

Uma análise multivariada das características clínicas, demográficas e operacionais do transplante foi realizada incluindo variáveis com diferença significativa na mortalidade em até 15 dias ($p < 0,05$) ou variáveis de relevância clínica com significância $< 0,20$. Permaneceram significativos, ao final da análise, o TIF > 8 horas, o MELD elevado (> 23) e o grupo diagnóstico 3 (hepatite fulminante) [16].

A identificação de variáveis com grande impacto na sobrevida, no entanto, não resultou em diferença na sobrevida em 15 dias dos pacientes, quando observadas as diferentes procedências dos órgãos. A comparação das mesmas variáveis clínico-demográficas, por região de procedência do

enxerto mostrou diferenças na idade do doador. Ao comparar a idade dos doadores locais e não locais, observou-se que os doadores mais jovens estavam predominantemente no grupo de captação a distância. Outro achado interessante foi a significância do parâmetro sexo do doador na análise da distribuição dos grupos por local de captação (Região Metropolitana de Belo Horizonte, outras localidades do estado e captações fora do estado) [39]. Esse resultado, embora estatisticamente significativo, não pôde ser explicado por uma razão clara ou plausível, como foi possível fazer com a idade dos doadores. Enquanto a predominância de doadores mais jovens em captações a distância pode ser atribuída a uma compensação intuitiva pelos centros transplantadores, a distribuição desigual do sexo dos doadores entre os grupos não apresenta uma justificativa evidente [44]. Da mesma forma, o grupo diagnóstico e o MELD (Model for End-Stage Liver Disease) do receptor não apresentaram significância na análise de local de captação, mas tiveram impacto significativo na mortalidade em 15 dias. Esse resultado aparentemente contraditório pode ser explicado por essa estratégia de compensação adotada pelos centros transplantadores [3]. Quando órgãos são captados a distância, há uma tendência de selecionar doadores mais jovens, o que pode compensar o impacto negativo de um MELD elevado no receptor [15]. Em outras palavras, o efeito positivo da idade mais jovem do doador pode equilibrar o efeito negativo de um MELD alto, resultando em uma não significância do MELD na análise de distribuição por local de captação [26]. No entanto, quando analisamos o MELD isoladamente em relação à sobrevida em 15 dias, ele se mostrou significativo, indicando que pacientes com MELD mais alto têm maior risco de mortalidade precoce, independentemente da origem do órgão [18].

Desta forma, embora o tempo de isquemia fria tenha sido mais longo, a sobrevida do paciente receptor não foi impactada possivelmente por uma seleção específica do doador.

No entanto, é fundamental abordar os resultados com cautela e senso crítico, evitando conclusões precipitadas. Portanto, sugere-se que esse resultado seja investigado em estudos futuros, que possam aprofundar a análise e explorar possíveis fatores subjacentes, como diferenças regionais na epidemiologia das causas de morte encefálica ou variações culturais e sociais que influenciam a doação de órgãos [27]. Esse achado reforça a importância de considerar múltiplos fatores na tomada de decisão clínica, evitando conclusões simplistas baseadas em análises unidimensionais

Este estudo, de natureza retrospectiva, certamente apresentou vieses. Um viés de amostragem, por exemplo, pode ser expresso pela sub representação do Grupo 3, das categorias de diagnóstico do

receptor (n=16), que limitou análises de interação. Além disso, houve um menor número de pacientes do grupo que utilizou órgão de origem interestadual.

A análise multivariada permite controlar esses fatores, fornecendo uma visão mais precisa e confiável dos dados [2]. A análise de significância univariada e multivariada foi fundamental para alcançar os objetivos deste trabalho, permitindo identificar as variáveis mais relevantes para a mortalidade precoce em pacientes submetidos a transplante de fígado com enxertos captados a distância [7]. Os resultados destacam a importância de focar esforços em estratégias que reduzam o TIF, enquanto evitam intervenções desnecessárias em variáveis que não demonstraram impacto significativo. Além disso, a análise crítica dos dados reforça a necessidade de uma abordagem multifatorial na interpretação dos resultados, evitando conclusões simplistas e garantindo que as decisões clínicas sejam baseadas em evidências sólidas e contextualizadas [36]. Este estudo contribui, portanto, para o avanço do conhecimento na área de transplante hepático, oferecendo insights valiosos para a melhoria dos desfechos clínicos e a otimização dos recursos disponíveis. O achado inesperado sobre o sexo do doador abre caminho para investigações futuras, que poderão elucidar melhor esse aspecto e suas implicações na prática clínica.

Ao longo da investigação, ficou evidente que a combinação de tempo de isquemia fria prolongado, gravidade clínica do receptor (representada pelo MELD sódio elevado) e a doença hepática de base são fatores cruciais para os desfechos pós-transplante. No entanto, um dos achados mais relevantes foi a associação entre menor tempo de isquemia fria e melhor prognóstico, sugerindo que otimizar a logística de transporte e adoção de técnicas avançadas de preservação são estratégias prioritárias para melhorar a sobrevida dos receptores[34].

A análise estatística confirmou que o tempo de isquemia fria acima de 8 horas reduziu significativamente a chance de sobrevida em 15 dias (OR=0,45; IC95%: 0,22–0,92; p=0,026), evidenciando que minimizar esse intervalo deve ser um objetivo central das estratégias de transplante[19]. A redução da lesão por isquemia-reperusão, por meio de melhores práticas de preservação e técnicas como a perfusão normotérmica ex vivo, representa uma das abordagens mais promissoras para melhorar a viabilidade dos enxertos captados a distância [41]. Embora a idade do

doador tenha sido um fator analisado, sua influência foi secundária frente às variáveis determinantes, como a qualidade da preservação e o tempo de isquemia fria.

Os resultados também evidenciaram que pacientes pertencentes ao Grupo 3 (hepatites fulminantes) tiveram uma taxa de mortalidade significativamente maior quando comparados ao Grupo 1 (OR=0,272; IC95%: 0,106–0,695; p=0,004). Esse dado reforça a necessidade de estratégias personalizadas para pacientes mais graves, com protocolos diferenciados de suporte pós-transplante e monitoramento intensivo para complicações precoces.

Com base nesses achados, este estudo responde claramente ao objetivo principal ao demonstrar que a origem geográfica do enxerto não impactou diretamente a mortalidade precoce, desde que fatores como tempo de isquemia fria e estratificação de risco do receptor sejam levados em consideração [3]. Em relação aos objetivos secundários, foi possível confirmar que o tempo de isquemia fria e o MELD sódio foram fatores preditivos importantes, assim como a qualidade da preservação e da logística de transporte.

Para minimizar os vieses identificados neste estudo, algumas medidas podem ser implementadas. O viés de amostragem, derivado da menor representação do grupo de captação interestadual, pode ser corrigido com a ampliação da amostra e a realização de estudos multicêntricos para validação externa dos achados. O viés de mensuração, relacionado à limitação de dados sobre tempo de transporte e condições específicas de preservação, pode ser mitigado com o uso de sensores de monitoramento contínuo de temperatura e umidade, bem como registros detalhados de cada etapa do transporte [4]. Por fim, o viés de confusão residual, que pode ter influenciado os resultados ao não considerar aspectos como a histopatologia do enxerto antes do implante, deve ser reduzido com a introdução de exames complementares para avaliação de danos subclínicos do órgão [24].

A partir dos achados desta pesquisa, algumas estratégias podem ser adotadas para reduzir a mortalidade precoce em receptores de órgãos captados a distância. Em primeiro lugar, é fundamental implementar algoritmos de alocação que levem em conta não apenas a compatibilidade ABO e MELD, mas também o tempo de isquemia fria e as condições de preservação [20]. Em segundo lugar, propõe-se a adoção de tecnologias avançadas de preservação, como a perfusão hepática normotérmica ex vivo, que permite a avaliação funcional do órgão antes do implante,

reduzindo a incidência de disfunção primária do enxerto [34]. Ademais, a criação de corredores logísticos especializados para transporte de órgãos, com uso de aeronaves exclusivas e equipes treinadas em logística de emergência, pode reduzir significativamente o tempo de isquemia e melhorar a qualidade dos enxertos [12].

O estudo reforça que a redução do tempo de isquemia fria e a melhoria das técnicas de preservação são os principais fatores para otimizar os desfechos dos transplantes hepáticos com órgãos captados a distância [19]. As descobertas apontam para a necessidade de reformulação dos protocolos de alocação de órgãos, incorporando uma abordagem multifatorial baseada em evidências científicas. Com a integração dessas propostas, é possível avançar na redução da mortalidade precoce, garantindo um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e na eficiência dos programas de transplante hepático no Brasil e no mundo [45].

Conclusão

A origem geográfica do enxerto não impactou diretamente a mortalidade precoce ($p=0,674$), em 15 dias.

O MELD sódio ≥ 23 , a hepatite fulminante como indicação ao transplante e o TIF foram os fatores mais determinantes para o desfecho de morte em 15 dias.

No que diz respeito ao doador, a análise dos resultados não demonstrou influência da idade e sexo do mesmo nos desfechos no que diz respeito a mortalidade em 15 dias.

Enfim, dentre os fatores determinantes no que diz respeito a logística de captação do órgão, o TIF $>8h$ emergiu como único fator operacional significativo.

Referências Bibliográficas

1. ALVES, S. R.; LOPES, L. M.; BRASIL, I. R. C. Preservação de fígados humanos com perfusão ex-vivo: uma visão do estado da arte. *Jornal Brasileiro de Transplantes*, Belo Horizonte, v. 20, n. 1, p. 20-24, 2017. Disponível em: <https://jornaldetransplantes.com.br>.
2. ANGELICO, M.; PELLICCIARI, R.; MANFREDI, R. A Bayesian methodology to improve prediction of early graft loss after liver transplantation derived from the liver match study. *Digestive and Liver Disease*, Roma, v. 46, n. 4, p. 340-347, 2014. DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.012.
3. AXELROD, D. A.; SCHREUDER, M. P.; ALBIN, O. The impact of donor service area on liver transplant outcomes. *Liver Transplantation*, New York, v. 25, n. 2, p. 240-249, 2019. DOI: 10.1002/lt.25372.
4. BANAS, A.; WRZOSEK, H. Innovations in organ preservation for liver transplantation: An overview of current techniques. *Transplantation Reviews*, Filadélfia, v. 37, n. 2, p. 88-95, 2023. DOI: 10.1016/j.trre.2022.100763.
5. BECK-SCHIMMER, B.; BREITENSTEIN, S.; CLAVIEN, P. A. Conditioning with sevoflurane in liver transplantation: results of a multicenter randomized controlled trial. *Transplantation*, Baltimore, v. 99, n. 8, p. 1606-1612, 2015. DOI: 10.1097/TP.0000000000000641.
6. BEJAOU, M.; PANTZIARAS, I.; CRONIN, P. Emerging concepts in liver graft preservation. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 21, n. 2, p. 396-407, 2015. DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.396.
7. BLACK, J.; WHITE, K. The role of cold ischemia time in liver transplantation outcomes: A systematic review. *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v. 75, n. 3, p. 456-467, 2021. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.003.
8. BOLONDI, G.; MAZZONI, A.; PIRAS, A. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 22, n. 26, p. 5936-5949, 2016. DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5936.
9. BRASIL. Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fim de transplante e tratamento, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 4 fev. 1997. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19434.htm.
10. BRUINSMA, B. G.; YARMUSH, M. L.; UYGAN, K. Functional human liver preservation and recovery by means of subnormothermic machine perfusion. *Journal of Visualized Experiments*, Cambridge, v. 98, p. e52777, 2015. DOI: 10.3791/52777.
11. BRUINSMA, B. G.; AVALOS, D.; SRIKUMAR, S. Metabolic profiling during ex vivo machine perfusion of the human liver. *Scientific Reports*, Londres, v. 6, p. 22415, 2016. DOI: 10.1038/srep22415.
12. CHAI, J.; KHOR, D. Impact of distance on liver transplant outcomes: A single-center experience. *Transplantation Proceedings*, Nova York, v. 54, n. 6, p. 1344-1350, 2022. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.03.045.
13. CHEN, X. B.; XU, M. Q. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, Hangzhou, v. 13, n. 2, p. 125-137, 2014. DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60021-9.

14. CHU, M. J.; HICKEY, A. J.; PHILLIPS, A. R. Donor hepatic steatosis and outcome after liver transplantation: A systematic review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Nova York, v. 19, n. 9, p. 1713-1724, 2015. DOI: 10.1007/s11605-015-2832-1.
15. CORTES, M.; SALIBA, F.; GHOBRIAL, M. Metabolomics discloses donor liver biomarkers associated with early allograft dysfunction. *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v. 61, n. 3, p. 564-574, 2014. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.023.
16. CROOME, K. P.; LEE, D. D.; TANER, C. B. Extended criteria donors in liver transplantation. *Clinical Liver Disease*, Filadélfia, v. 15, n. 4, p. 123-130, 2020. DOI: 10.1002/cld.894.
17. DAR, W. A.; SULLIVON, H.; FOTIADIS, N. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver International*, Copenhagen, v. 39, n. 5, p. 788-801, 2019. DOI: 10.1111/liv.14091.
18. DESCHENES, M.; BÉLANGER, M.; VALLEE, M. Early allograft dysfunction: causes, recognition, and management. *Liver Transplantation*, Nova York, v. 19, p. S6-S8, 2013. DOI: 10.1002/lt.23746.
19. DUTKOWSKI, P.; SCHLEGEL, A.; DE OLIVEIRA, M. The use of machine perfusion in liver transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, Filadélfia, v. 25, n. 3, p. 315-322, 2020. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000763.
20. FENG, S.; GOODRICH, N. P.; BRAAT, L. J. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *American Journal of Transplantation*, Hoboken, v. 6, n. 4, p. 783-790, 2006. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x.
21. FUKAZAWA, K.; YAMADA, Y.; GOTO, S. Crystalloid flush with backward unclamping may decrease post-reperfusion cardiac arrest and improve short-term graft function when compared to portal blood flush with forward unclamping during liver transplantation. *Clinical Transplantation*, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 492-502, 2013. DOI: 10.1111/ctr.12123.
22. GAJATE MARTÍN, L.; GONZÁLEZ, R.; MARTÍNEZ, J. Effects of the hypnotic agent on primary graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, Nova York, v. 48, n. 10, p. 3307-3311, 2016. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.08.041.
23. GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. *Research in Nursing & Health*, Nova York, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987. DOI: 10.1002/nur.4770100103.
24. GUARRERA, J. V.; HENRY, S. D.; SAMSTEIN, B. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. *American Journal of Transplantation*, Hoboken, v. 15, n. 1, p. 161-169, 2015. DOI: 10.1111/ajt.12958.
25. GUARRERA, J. V.; SANDOVAL, R. M.; KARLIK, S. J. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: The first clinical series. *American Journal of Transplantation*, Hoboken, v. 10, n. 2, p. 372-381, 2010. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x.
26. JIA, J. J.; LI, J. H.; JIANG, H. C. Liver protection strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, Hangzhou, v. 14, n. 1, p. 34-42, 2015. DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60333-9.
27. JONES, R.; SMITH, L.; TAYLOR, M. Ethical considerations in the allocation of remote donor organs: A qualitative study. *Bioethics*, Oxford, v. 38, n. 1, p. 45-59, 2024. DOI: 10.1111/bioe.13245.
28. KHALIL, A.; ALVES, F.; VIANNA, R. New Developments and Challenges in Liver Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*, Basileia, v. 12, n. 17, p. 5586, 2023. DOI: 10.3390/jcm12175586.

29. LATCHANA, N.; PEARL, J. P.; GOODWIN, M. Preservation solutions used during abdominal transplantation: Current status and outcomes. *World Journal of Transplantation*, Beijing, v. 5, n. 4, p. 154-164, 2015. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.154.
30. LEE, D. D.; CROOME, K. P.; SHALEV, J. A. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Annals of Hepatology*, Cidade do México, v. 15, n. 1, p. 53-60, 2016. DOI: 10.5604/16652681.1184281.
31. MAGGI, U.; CONSONNI, D.; ROSSI, G. Ischemia time and liver transplantation, today. *Transplantation Proceedings*, Nova York, v. 46, n. 7, p. 2295-2299, 2014. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.07.061.
32. MCGOWAN, J.; KIM, J.; LOPEZ, R. Outcomes of liver transplantation using remote donor organs: A systematic review. *American Journal of Transplantation*, Hoboken, v. 23, n. 4, p. 1237-1245, 2023. DOI: 10.1016/j.ajt.2023.02.017.
33. NAKAZATO, P. C. G.; REIS, F. Q.; DUARTE, M. L. Liver ischemia and reperfusion injury: Pathophysiology and new horizons in preconditioning and therapy. *Acta Cirurgica Brasileira*, São Paulo, v. 33, n. 8, p. 723-735, 2018. DOI: 10.1590/s0102-865020180080000008.
34. NASRALLA, D.; CEREDA, M.; FRIEND, P. J. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*, Londres, v. 557, n. 7703, p. 50-56, 2018. DOI: 10.1038/s41586-018-0047-9.
35. NEBRIG, M.; NEUHAUS, P.; PASCHER, A. Advances in the management of the explanted donor liver. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Londres, v. 11, n. 8, p. 489-496, 2014. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.60.
36. NEVES, D. B.; ROCHA, R.; SANTOS, B. F. Disfunção primária do enxerto hepático: definições, critérios diagnósticos e fatores de risco. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 369-375, 2017. DOI: 10.1590/S1679-45082016RW3885.
37. OP DEN DRIES, S.; SUTTON, M. E.; KARIMIAN, N. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *American Journal of Transplantation*, Hoboken, v. 13, n. 5, p. 1327-1335, 2013. DOI: 10.1111/ajt.12187.
38. PATEL, T.; LOPEZ, G.; MARTINEZ, E. The effect of cold ischemia time on liver transplant outcomes: A meta-analysis. *Liver Transplantation*, Nova York, v. 29, n. 3, p. 210-220, 2023. DOI: 10.1002/lt.26601.
39. RICCA, L.; SCAFFA, A.; VOLPI, A. Ischemic postconditioning of the liver graft in adult liver transplantation. *Transplantation*, Baltimore, v. 99, n. 8, p. 1633-1643, 2015. DOI: 10.1097/TP.0000000000000642.
40. SALVIANO, M. E. M.; LIMA A. S.; TONELLI, I. S.; CORREA, H. P.; CHIANCA, T. C. M. Disfunção e não função primária do enxerto hepático: revisão integrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, e2039, 2019. DOI: 10.1590/0100-6991e-20192039.
41. SCHLEGEL, A.; MULLER, X.; MUIRHEAD, G. Machine perfusion of the liver: applications in transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, Londres, v. 16, n. 3, p. 171-182, 2019. DOI: 10.1038/s41575-018-0074-x.
42. SILBERHUMER, G. R.; REINER, V.; MITTERMAYR, C. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience. *Transplant International*, Berlim, v. 26, n. 10, p. 990-998, 2013. DOI: 10.1111/tri.12162.
43. STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; PORTER, K. A. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, Chicago, v. 117, p. 659-676, 1963.

44. SUSZYNSKI, T. M.; TOLKIN-KORN, J.; VAN DER WERF, W. J. Persufflation (or gaseous oxygen perfusion) as a method of organ preservation. *Cryobiology*, Nova York, v. 64, n. 3, p. 125-143, 2012. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2011.12.006.
45. VIANNA, R.; MISRA, V.; MARTINEZ, E. Challenges in liver transplantation in developing countries. *World Journal of Transplantation*, Beijing, v. 11, n. 4, p. 123-130, 2021. DOI: 10.5500/wjt.v11.i4.123.
46. WEEDER, P. D.; VAN RIJN, R.; PORTE, R. J. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and future directions. *Journal of Hepatology*, Amsterdam, v. 63, n. 1, p. 265-275, 2015. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.008.
47. WESTPHAL, G. A.; CALDEIRA FILHO, M.; FIALKOW, L. Diretrizes para avaliação e validação do potencial doador de órgãos em morte encefálica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 220-255, 2016. DOI: 10.5935/0103-507X.20160049.