

EFEITOS DO TEMPO DE ISQUEMIA FRIA SOBRE OS ENXERTOS HEPÁTICOS

Effects of cold ischemia time on hepatic allograft function

Alexandre Coutinho Teixeira de FREITAS^{1,2}, Desirée de Marillac Nascimento de MATOS²,
Jorge Amilton Tosato MILSTED², Julio Cezar Uili COELHO^{1,2}

Trabalho realizado no ¹Complexo Hospital de Clínicas, Serviço de Transplante Hepático e ²Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

DESCRITORES - Transplante de fígado. Isquemia fria. Aloenxertos.

Correspondência:

Alexandre Coutinho Teixeira de Freitas
E-mail: alexandrefreitas@ufpr.br;
jorgemilsted@outlook.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há.

Recebido para publicação: 11/05/2017
Aceito para publicação: 10/08/2017

HEADINGS - Liver transplantation. Cold ischemia. Allografts.

RESUMO - Racional: O tempo de isquemia fria está relacionado ao sucesso do transplante hepático. **Objetivo:** Comparar o impacto do tempo de isquemia fria sobre enxertos captados localmente com os distantes. **Métodos:** Avaliaram-se 83 transplantes. Os pacientes foram divididos em dois grupos: enxertos captados fora de Curitiba (n=42) e captados localmente (n=41). Dos doadores compararam-se causa do óbito, dias de UTI, parada cardíaca, drogas vasoativas, exames laboratoriais, gênero, idade e IMC. Dos receptores seguintes dados: tempos de isquemia fria e morna, tempo operatório, exames laboratoriais, causa da cirrose, MELD, idade na operação, gênero, biópsia do enxerto, uso de drogas vasoativas e necessidade de transfusões. Foi realizada avaliação de correlação entre o tempo de isquemia fria e os exames laboratoriais. **Resultados:** Os enxertos captados à distância foram submetidos a maior tempo de isquemia fria (500,3±145 min) quando comparados aos captados localmente (317,85±105 min). Os doadores de fora apresentaram níveis mais elevados de sódio no momento da doação (154±16 mEq/dl) comparados aos doadores de Curitiba (144±10 mEq/dl). Houve correlação entre o tempo de isquemia fria e os níveis de ALT e de bilirrubina total. Não houve diferenças ao comparar-se os demais dados. **Conclusão:** Enxertos captados à distância sofreram maior tempo de isquemia fria. Isso não refletiu nos prejuízos histológicos nem na demanda transfusional durante o pós-operatório. Houve correlação entre o tempo de isquemia fria e o grau de lesão hepática avaliada pela ALT e pela bilirrubina total.

ABSTRACT - Background: Cold ischemia time is related to success of liver transplantation. **Aim:** To compare the impact of cold ischemia time on allografts locally collected to those collected distantly. **Methods:** Were evaluated 83 transplantations. The patients were divided in two groups: those who received liver grafts collected from cities out of Curitiba (n=42) and locally (n=41). From the donors were compared: cause of death, days at ICU, cardiac arrest, vasoactive drugs, lab exams, gender, age, and BMI. Were compared the subsequent information of receptors: cold ischemia time, warm ischemia time, length of surgery, lab exams, etiology of cirrhosis, MELD score, age, gender, histology of graft, use of vasoactive drugs, and blood components transfusion. Were evaluated the correlation between cold ischemia time and lab results. **Results:** The liver grafts collected from other cities were submitted to a longer cold ischemia time (500±145 min) compared to those locally collected (317,85±105 min). Donors from other cities showed a higher serum sodium level at donation (154±16 mEq/dl) compared to those from Curitiba (144±10 mEq/dl). The length of cold ischemia time was related to serum levels of ALT and total bilirubin. **Conclusion:** Liver grafts distantly collected underwent longer cold ischemia times, although it caused neither histologic injuries nor higher transfusion demands. There is a correlation between cold ischemia time and hepatic injury, translated by elevation of serum ALT and total bilirubin levels.

INTRODUÇÃO

Desde o primeiro transplante hepático em humanos realizado na década de 60 por Thomas Starzl até os dias atuais diversos progressos foram conquistados no que diz respeito ao aprimoramento da técnica cirúrgica, à preservação durante o transporte do enxerto, ao controle da rejeição celular e à prevenção de infecções durante o período pós-transplante^{19,20,22}. No Brasil, o transplante hepático conquistou ampla adesão pela comunidade médica, sendo atualmente a modalidade cirúrgica indicada para o tratamento de doenças hepáticas em fase avançada, possibilitando grande melhoria na qualidade e na perspectiva de vida dos pacientes submetidos à técnica.

Diversas variáveis alheias à técnica cirúrgica têm sido apontadas na literatura como fatores de risco ao sucesso do transplante, incluindo características pertencentes ao doador e fatores inerentes ao receptor. Dentre essas variáveis, aquela que potencialmente pode ser manejada pela equipe de transplante com o objetivo de minimizar os efeitos deletérios sobre o enxerto é reduzir o tempo de isquemia fria a que o órgão é submetido. Esse tempo compreende o período decorrido entre o clampeamento dos vasos do doador com infusão de solução de preservação gelada, e consequente perda do suprimento sanguíneo para o enxerto, até o momento em que o órgão é inserido na cavidade abdominal do receptor. Durante esse período o fígado encontra-se perfundido com solução de preservação e mantido em condições hipotérmicas para minimizar o

sofrimento isquêmico.

O tempo de isquemia fria é influenciado diretamente pelo transporte do órgão do local de captação até o serviço de implante. Em muitos casos longas distâncias devem ser percorridas, especialmente quando o transporte é realizado entre cidades distantes. Adicionalmente, a logística de transporte demanda comunicação eficiente entre a central de transplantes e as equipes cirúrgicas que realizam a captação e o implante do órgão. A determinação de um intervalo seguro para o tempo de isquemia fria tem sido objeto de discussão em diversos estudos, sendo que no Paraná cabe ao serviço de transplante que recebe o órgão a responsabilidade de analisar individualmente a possibilidade de utilizar um enxerto hepático oferecido pela Central de Transplantes.

Dentro do espectro de fatores de risco para o prognóstico do transplante, a falência do enxerto tem sido a principal preocupação uma vez que está associada à alta morbidade e mortalidade¹³. A isquemia fria prolongada tem sido apontada como um fator de risco independente de rejeição aguda ao enxerto²³. Ela também correlaciona-se com aumento da mortalidade pós-transplante⁶. Essa susceptibilidade à isquemia é ainda maior quando somada a outros fatores de risco do doador cadavérico como a idade, a ocorrência de parada cardíaca anterior ao transplante, o uso de drogas vasoativas, e fatores próprios do receptor como o escore MELD (Model for End-stage Liver Disease) e à demanda por transfusão de hemoderivados^{4,13}. Estudo previamente realizado em Pittsburgh, nos EUA, avaliou as influências da distância necessária para o transporte do órgão e do tempo de isquemia fria no prognóstico do pós-operatório do transplante hepático. Concluiu que longas distâncias entre os serviços de doação e de recepção do órgão aumentam significativamente o tempo de isquemia fria a qual o enxerto é submetido, e também evidenciou relação direta entre a isquemia fria prolongada e a frequência de disfunção primária e perda do enxerto²¹.

O objetivo deste estudo foi analisar comparativamente os efeitos do tempo de isquemia fria do fígado captado localmente, na região metropolitana de Curitiba, em relação ao captado em outras regiões do Paraná e em outros estados.

MÉTODOS

O estudo compreendeu a análise dos prontuários dos pacientes submetidos ao transplante hepático no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, entre os anos de 2006 e de 2015. Esse período corresponde à era após a implantação do escore MELD como critério para a alocação de órgãos aos pacientes na fila de espera para o transplante hepático no Brasil⁵. Também foram analisados os dados dos doadores dos enxertos provenientes de outras regiões do Paraná e de outros estados. Os dados das informações da origem e transporte do fígado dos doadores foram coletados dos registros da Central Estadual de Transplantes do Paraná (CET/PR).

Foram incluídos apenas receptores com idade maior ou igual a 18 anos, submetidos ao transplante hepático cadavérico pela técnica cirúrgica convencional de reconstrução da veia cava inferior. Foram excluídos a população pediátrica, a utilização da técnica cirúrgica de preservação da veia cava inferior no receptor (*piggy-back*), os casos com dados insuficientes no prontuário, os óbitos per-operatórios ou os ocorridos na primeira hora do pós-operatório.

Os pacientes foram divididos em dois grupos e comparados de acordo com o local em que a captação do fígado foi realizada: captações realizadas na região metropolitana de Curitiba e as realizadas à distância, em outras regiões do Paraná e em outros estados. O tempo de isquemia fria foi definido como o intervalo de tempo entre o clampeamento da aorta com infusão de solução de preservação gelada no doador e o momento em

que o enxerto foi inserido na cavidade abdominal do receptor. O tempo de isquemia morna foi definido como o período iniciado com a inserção do enxerto na cavidade abdominal do receptor até o desclameamento vascular realizado após a confecção das anastomoses venosas (da veia cava inferior supra-hepática, da veia cava inferior infra-hepática e da veia porta). Os tempos de isquemia fria e de isquemia morna foram comparados entre os grupos. Ainda, foi realizada análise de correlação entre o tempo de isquemia fria e os níveis de bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT, ALT, AST, sódio, creatinina, albumina e RNI sem considerar a divisão em grupos.

Os seguintes parâmetros foram analisados nos doadores e também comparados entre os dois grupos: gênero, idade, índice de massa corporal, dias na unidade de terapia intensiva, uso de drogas vasoativas, ocorrência de parada cardíaca, AST, ALT, sódio, creatinina e causa do óbito. Foram computados somente os resultados do último exame laboratorial realizado nos doadores antes da retirada dos órgãos.

Em relação aos receptores os seguintes parâmetros foram comparados entre os grupos: gênero, idade na operação, MELD, causa da cirrose, tempo operatório, tempo de isquemia fria, tempo de isquemia morna, uso de drogas vasoativas no primeiro dia de pós-operatório, transfusões de concentrados de hemácias, plaquetas e plasma fresco, AST, ALT, RNI, fosfatase alcalina, gama-GT, sódio, creatinina, bilirrubina total e frações e albumina no primeiro pós-operatório, e quanto aos níveis de isquemia e esteatose na biópsia hepática realizada ao final da operação. Os exames laboratoriais considerados no estudo foram os primeiros realizados nos receptores no período de 8 h a 24 h de pós-operatório. As transfusões de hemoderivados foram contabilizadas desde a admissão na UTI até o término das 24 h do primeiro dia de pós-operatório.

A avaliação anatomopatológica dos enxertos foi realizada nas biópsias hepáticas protocolares realizadas cirurgicamente no final da operação de implante do órgão, antes da síntese da cavidade abdominal. Os dois grupos foram comparados em relação a achados relacionados à isquemia e à quantidade de infiltração gordurosa. As alterações isquêmicas foram classificadas de acordo com a descrição microscópica em: importante, moderada ou discreta. Foi determinado como importante a necrose de zona 3, como moderada a balonização hepatocítica com autólise inicial e como discreta a tumefação hepatocítica sem autólise. A esteatose foi classificada em graus 1 e 2 de acordo com o escore NAS¹⁴.

Análise estatística

O teste de Mann-whitney foi utilizado para avaliação dos resultados expressos em valores numéricos; o exato de Fisher e o qui-quadrado para comparar os resultados expressos em proporções; o de Spearman para a avaliação de correlação do tempo de isquemia fria. Foi considerado o nível de significância de 5% ($p=0,05$).

RESULTADOS

Foram avaliados inicialmente 125 transplantes hepáticos cadavéricos. Quarenta e dois foram excluídos: 16 utilizaram técnica cirúrgica não convencional (*piggy-back*), oito prontuários de doadores não foram localizados na central de transplantes, sete prontuários de receptores não foram localizados no arquivo do Hospital de Clínicas, sete fígados implantados não foram biopsiados durante a operação, três óbitos per-operatórios ou dentro da primeira hora de pós-operatório e um retransplante. Oitenta e três pacientes foram incluídos, 61 homens e 22 mulheres com idade média de 52 anos (Tabela 2). Em 41 casos as captações foram realizadas na região metropolitana de Curitiba e em 42 casos elas foram realizadas à distância. O tempo médio de isquemia fria foi de 317 min nas captações realizadas em Curitiba; esse valor foi menor do que os 500 min

observados nas captações à distância ($p < 0,0001$).

Em relação aos doadores, o sódio sérico médio foi de 144 mEq/dl nas captações realizadas na região metropolitana de Curitiba, valor menor do que o sódio sérico encontrado nas captações realizadas à distância, que foi de 154 mEq/dl ($p = 0,0034$, Tabela 1). Não foram observadas diferenças em todos os demais parâmetros avaliados (Tabela 1). Nas captações realizadas em Curitiba, a média de idade foi de $36,5 \pm 15$ anos em 20 homens e 21 mulheres; o índice de massa corporal médio foi de $24 \pm 2,8$ kg/m²; a permanência em UTI foi de $4,51 \pm 3,53$ dias; em 85% dos casos foi necessário uso de drogas vasoativas, em seis ocorreu parada cardiorrespiratória (Tabela 1). O valor médio dos exames laboratoriais avaliados também estão representados na Tabela 1. Nas captações realizadas à distância, a média de idade foi de 33,815 anos em 23 homens e 19 mulheres; o índice de massa corporal médio foi de $25,2 \pm 3,2$ kg/m²; a permanência em UTI foi de $4,9 \pm 3,15$ dias; em 85,4% dos casos foi necessário uso de drogas vasoativas; em seis ocorreu parada cardiorrespiratória (Tabela 1).

TABELA 1 - Aspectos epidemiológicos e clínicos dos doadores: captações realizadas em Curitiba vs. à distância

Doadores	Curitiba		p
	n = 41	À distância n = 42	
Gênero (M/F)	20/21	23/19	NS
Idade	$36,5 \pm 15$ (11-65)	$33,8 \pm 15,1$ (9-63)	NS
IMC kg/m ²	$24 \pm 2,8$	$25,2 \pm 3,2$	NS
Dias de UTI	$4,51 \pm 3,53$ (1-16)	$4,9 \pm 3,15$ (1-13)	NS
DVA (S/N)	35/6	36/6	NS
PCR (S/N)	set/31	mar/39	NS
AST (U/dL)	$88,4 \pm 125,4$	$71,25 \pm 81$	NS
ALT (U/dL)	$60,71 \pm 51$	$49,3 \pm 46,3$	NS
Na (mEq/dL)	$144,7 \pm 10,6$	$154 \pm 16,1$	0,0034*
Cr (mg/dL)	$1,28 \pm 1,31$	$1,19 \pm 0,65$	NS
Causa do óbito	TCE = 18	TCE = 24	NS
	AVEh = 14	AVEh = 16	
	AVEi = 4	AVEi = 1	
	PCR = 3	PCR = 1	
	TVC = 2		

Dados quantitativos expressos em média \pm desvio-padrão (variação); dados qualitativos correspondem ao exposto entre parênteses. NS=não significante; IMC=índice de massa corporal; DVA=droga vasoativa; PCR=parada cardiorrespiratória; AST=aspartato aminotransferase; ALT=alanina aminotransferase; Na=sódio sérico; Cr=creatinina sérica; TCE=traumatismo cranioencefálico; AVEh=acidente vascular encefálico hemorrágico; AVEi=acidente vascular isquêmico; TVC=trombose venosa cerebral

A amostra também foi homogênea em relação às causas de morte encefálica (Tabela 1). O traumatismo cranioencefálico foi a principal motivo de óbito em ambos os grupos, seguido pelo acidente vascular encefálico hemorrágico, acidente vascular encefálico isquêmico, parada cardiorrespiratória e trombose venosa cerebral.

Os receptores também constituíram um grupo homogêneo nos quesitos gênero, idade, MELD e causa da cirrose (Tabela 2). Nos receptores de órgãos provenientes de Curitiba a idade média foi de 53 anos (± 8) em 30 homens e 11 mulheres, com MELD médio de $17,3 (\pm 5,66)$. Nos receptores de órgãos captados à distância a idade média foi de 51 anos ($\pm 10,3$) em 31 homens e 11 mulheres, com MELD médio de $16,7 (\pm 5,9)$. Na Tabela 2 a somatória do número causas da cirrose não correspondeu ao número total da amostra devido à presença de mais de uma doença em 10 pacientes do grupo de captações em Curitiba e em 17 do grupo de captações à distância. Dos 12 pacientes portadores de hepatite C no primeiro grupo, cinco apresentaram diagnóstico de hepatocarcinoma, um desses pacientes coinfestado com o vírus B. Da mesma forma, o hepatocarcinoma foi diagnosticado em três dos cinco portadores do vírus B, incluindo o paciente coinfestado, e em dois pacientes com cirrose alcoólica. No segundo grupo, o hepatocarcinoma foi diagnosticado em seis dos 11 portadores do vírus C, em seis dos nove portadores do vírus B, incluindo um coinfestado, e em dois portadores de cirrose alcoólica,

sendo um deles também portador do vírus C.

TABELA 2 - Variáveis pré-operatórias dos receptores: captações em Curitiba vs. à distância

Receptores	Curitiba n = 41	À distância n = 42	p
Gênero (M/F)	30/11	31/11	NS
Idade	53 ± 8 (24-70)	51 ± 10 (22-70)	NS
MELD	$17,3 \pm 5,66$ (7-40)	$16,7 \pm 5,99$ (8-37)	NS
Causa da cirrose			
Hepatite C	12	11	NS
Cirrose alcoólica	10	11	NS
Hepatocarcinoma	8	13	NS
Hepatite B	5	9	NS
Cirrose criptogênica	5	4	NS
Hepatite auto-imune	4	3	NS
Outras	5	7	NS

Dados quantitativos expressos em média \pm desvio-padrão (variação). As doenças enquadradas como "outras" são: cirrose medicamentosa, insuficiência hepática fulminante medicamentosa, esteato-hepatite não alcoólica, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária e secundária, síndrome de Budd-Chiari, deficiência de alfa-1-antitripsina e cirrose por hemocromatose.

A Tabela 3 apresenta os dados referentes ao processo de transplante e os dados laboratoriais do primeiro dia pós-operatório. Os grupos foram semelhantes em relação ao tempo médio de isquemia morna, (56 ± 18 min e 55 ± 17 min), à duração média da operação ($6,6 \pm 1,7$ h e $6,3 \pm 1,7$ h), à necessidade de uso de drogas vasoativas no pós-operatório imediato (18 pacientes em cada grupo) e às necessidades transfusionais. Não houve nenhum exame laboratorial cuja comparação entre os grupos mostrou significância estatística.

TABELA 3 - Dados relativos ao transplante e 1º dia de pós-operatório: captações em Curitiba vs. à distância

	Curitiba n=41	À distância n=42	p
Tempo de operação (h)	$6,6 \pm 1,7$ (3,8-11)	$6,3 \pm 1,7$ (3,75-10,1)	NS
Tempo de isquemia morna (min)	$56 \pm 18,67$ (30-120)	$55,3 \pm 17$ (25-120)	NS
Droga vasoativa (S/N)	18/23	18/24	NS
Transfusões (unidades)			
Concentrado de hemácias	$2 \pm 2,7$ (0-12)	$2,38 \pm 5$ (0-30)	NS
Plasma fresco	$1,65 \pm 3$ (0-10)	$2 \pm 3,3$ (0-12)	NS
Plaquetas	$1,3$ (0-20), $\pm 3,8$	$1,6$ (0-10), $\pm 3,1$	NS
Laboratório			
AST (U/l)	1529 ± 1653 (123-9872)	2506 ± 3282 (312-14700)	NS
ALT (U/l)	915 ± 869 (125-4342)	1071 ± 930 (195-4390)	NS
RNI	$1,83 \pm 0,83$ (0,97-5,43)	$2,2 \pm 1,48$ (1,16-10)	NS
Fosfatase alcalina (U/l)	142 ± 152 (36-919)	96 ± 51 (30-241)	NS
Gama-GT (U/l)	133 ± 130 (30-578)	105 ± 80 (28-505)	NS
Sódio (mEq/dl)	$140,4 \pm 4,4$ (131-151)	$139,7 \pm 6,2$ (123-156)	NS
Creatinina (mg/dl)	$1,17 \pm 0,56$ (0,5-3,9)	$1,4 \pm 0,81$ (0,6-4,3)	NS
Bilirrubina total (mg/dl)	$3,81 \pm 2,2$ (0,42-8,23)	$3,89 \pm 2,5$ (0,59-13,65)	NS
Direta (mg/dl)	$2,5 \pm 1,6$ (0,37-5,72)	$2,6 \pm 1,58$ (0,34-7)	NS
Indireta (mg/dl)	$1,2 \pm 1$ (0,15-5,13)	$1,1 \pm 0,73$ (0,1-3,72)	NS
Albumina (g/dl)	$2,4 \pm 0,5$ (1,3-4,1)	$2,3 \pm 0,5$ (1,0-3,8)	NS
Histopatologia do enxerto			
Isquemia (S/N)	22/19	25/17	NS
Importante (S/N)	0/41	2/40	NS
Moderada (S/N)	7/34	7/35	NS
Discreta (S/N)	15/26	16/26	NS
Esteatose (S/N)	12/29	11/31	NS
Grau I (S/N)	8/33	9/33	NS
Grau II (S/N)	3/38	2/40	NS

Dados quantitativos expressos em média \pm desvio-padrão (variação). NS=não significativo; AST=aspartato aminotransferase; ALT=alanina aminotransferase; RNI=relação normalizada internacional do tempo de ativação da protrombina; Gama-GT=gama-glutamyl-transferase

O teste de Spearman entre o tempo de isquemia fria e as diferentes variáveis laboratoriais em todos os pacientes demonstrou correlação estatisticamente significativa entre o aumento do tempo de isquemia fria e a elevação dos níveis

séricos de ALT ($p=0,02$, Figura 1). Também demonstrou correlação entre o aumento do tempo de isquemia fria e a elevação da bilirrubina total ($p=0,05$, Figura 2). Não houve correlação nas outras variáveis analisadas.

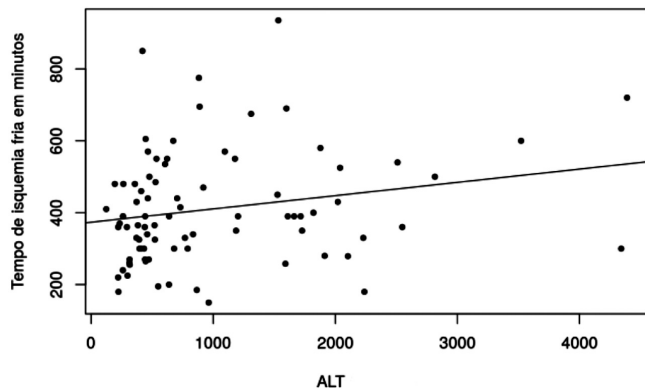


FIGURA 1 - Gráfico de correlação de tempo de isquemia fria e ALT ($p=0,02$)

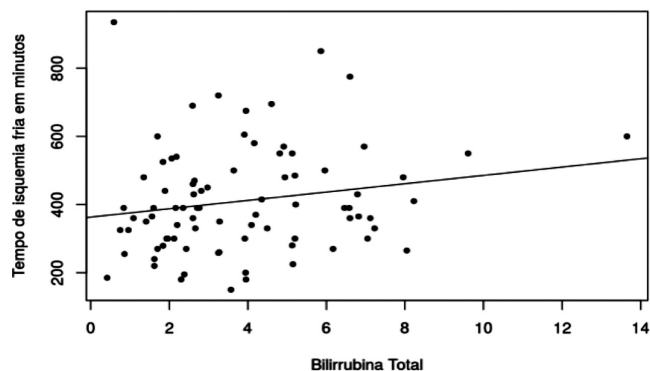


FIGURA 2 - Gráfico de correlação do tempo de isquemia fria e bilirrubina total ($p=0,05$)

DISCUSSÃO

O tempo de isquemia fria tem sido intimamente relacionado com o sucesso do transplante hepático por ser um fator importante de dano do enxerto. A diminuição do ATP, o aumento da quantidade de radicais livres, a liberação de citocinas inflamatórias, a disfunção celular e a apoptose são eventos sequenciais promovidos pelo processo de sofrimento isquêmico ao qual o enxerto é submetido¹⁶. A intensidade das lesões propiciadas durante o tempo de isquemia fria é refletida laboratorialmente pela elevação das enzimas hepáticas, histologicamente pelo resultado da biópsia do enxerto, e fisiologicamente pela necessidade de drogas vasoativas e de transfusões para a manutenção da estabilidade hemodinâmica no pós-operatório².

Um limite seguro para o tempo de isquemia fria não foi definido na literatura até o momento, havendo ampla discussão entre os estudos que o avaliam. Alguns grupos têm traçado 12 h como período máximo apropriado para que não haja repercussão na função do enxerto, enquanto outros mais recentes sugerem que a caracterização de um tempo adequado deve obedecer critérios que individualizem cada paciente de acordo com os outros fatores de risco presentes^{1,10}. Sendo assim, as linhas de corte apropriadas seriam variáveis entre os centros de transplante e de acordo com a população estudada, o que demanda a realização de estudos regionais sobre o impacto do tempo de isquemia fria adotado pelos serviços.

Uma vez que fatores vinculados aos doadores podem implicar na função pós-operatória do enxerto, avaliou-se se os doadores pesquisados apresentaram dados homogêneos

em relação a diversas variáveis. Os dois grupos analisados apresentaram homogeneidade quanto à idade, ao gênero, aos dados antropométricos (altura, peso, IMC), às causas de óbito, aos níveis séricos de AST, de ALT e de creatinina, e também quanto ao uso de drogas vasoativas e à presença de parada cardiorrespiratória precedendo a doação. Apenas um único dado laboratorial dos doadores pesquisados foi discrepante entre os grupos, o nível sérico de sódio que foi maior no grupo de doadores de fora de Curitiba quando comparado com o grupo de doadores locais. A hipernatremia detectada nos doadores do interior reflete condição de alteração fisiológica comum dos pacientes em morte encefálica. Segundo estudos previamente publicados, a hipotensão arterial, a hipotermia, a hipernatremia e o diabetes insípido são achados comuns nos potenciais doadores de órgãos⁹. Tais condições fisiológicas implicam na necessidade de constante correção dessas variáveis pelos profissionais da UTI. No presente estudo, a presença de hipernatremia nos doadores do interior evidenciaram pior qualidade na manutenção dos doadores nas unidades de terapia intensiva dessas cidades. Entretanto, há evidências de que a hipernatremia isoladamente não influencia como fator de risco para a evolução do enxerto^{6,7}.

Quanto à homogeneidade dos 83 receptores avaliados, as principais causas que determinaram a indicação do transplante hepático foram a hepatite C seguida da cirrose alcoólica. Tais proporções foram similares entre os dois grupos analisados e são condizentes com as descritas na literatura¹⁸. Fatores do receptor que apresentam forte influência sobre o prognóstico do transplante como a idade do receptor e o escore MELD igualmente não apresentaram disparidades¹². O gênero dos pacientes manteve as mesmas proporções. O tempo de duração do transplante e o tempo de isquemia morna foram semelhantes entre os dois grupos, dado já esperado, uma vez que as operações foram realizadas dentro do mesmo serviço de transplante. Essa circunstância foi fundamental para avaliar o tempo de isquemia fria sem as interferências funcionais oferecidas pelo tempo de isquemia morna, uma vez que este também é outro importante indutor de dano tecidual.

Os enxertos captados à distância apresentaram maior tempo médio de isquemia fria quando comparados com os localmente. Este achado do estudo é condizente com a influência que a distância entre os serviços exerce sobre o tempo de transporte. A amostra analisada compreendeu doações provenientes de diversas cidades do estado do Paraná além de dois órgãos oriundos do estado de Santa Catarina e um do Rio Grande do Sul. Os serviços credenciados para realização de transplante hepático no Paraná são ao todo seis hospitais, todos eles situados dentro da região metropolitana de Curitiba. Sendo assim, um bom funcionamento do sistema de distribuição dos órgãos é premissa essencial para que se minimize o tempo de isquemia fria dos enxertos que demandam deslocamento de outras cidades. Nesta amostra, o tempo máximo de isquemia fria encontrado foi de 16 h.

O prolongamento no tempo de isquemia fria evidenciado no presente estudo não refletiu em diferenças significativas na histologia das biópsias no tempo zero, além de não ter aumentado a demanda transfusional durante o primeiro dia do pós-operatório. Entretanto, foi observada nítida relação entre tempo de isquemia fria e as elevações nos níveis séricos de dois marcadores de função hepática: ALT e bilirrubina total. Tais elevações são achados consistentes, dada que a presença de aumento concomitante dos níveis de bilirrubinas e de transaminases sugere a presença de lesão isquêmica hepática¹¹. De fato, a alanina aminotransferase tem sido descrita como enzima que se relaciona intimamente com o dano hepatocelular, sendo associada também com o prognóstico e a mortalidade pós-transplante hepático ortotópico¹⁵. Adicionalmente, a ALT está presente em concentrações muito reduzidas em sítios extra-hepáticos, fato que traduz a sua elevação sérica como o dado laboratorial mais específico para lesão hepática^{8,11}. Por

sua vez, a presença de hiperbilirrubinemia é associada com o padrão de lesão do tipo colestático. São descritas relações entre a elevação sérica das bilirrubinas e maiores taxas de rejeição e de propensão a infecções no pós-transplante¹⁷. A patogênese da colestase após transplante ortotópico tem sido explicada por diversos fatores, dentre eles a duração do tempo de isquemia fria³.

Não encontrou-se resultado que relacionasse aumento no tempo de isquemia fria com elevação de outras enzimas colestáticas (Gama-GT e fosfatase alcalina) ou da AST. Tal limitação pode ser explicada pelo fato deste estudo ser retrospectivo e pelo tamanho da amostra. Estudos elaborados de forma retrospectiva devem ter seus dados interpretados cautelosamente e validados posteriormente por séries prospectivas. No entanto, a forte associação encontrada entre o tempo de isquemia fria e os testes laboratoriais de ALT e de bilirrubina total foram relevantes para os pacientes desta amostra.

CONCLUSÃO

O tempo de isquemia fria nos enxertos captados à distância é maior dos que os captados dentro da região metropolitana de Curitiba. O nível sérico de sódio é maior nos doadores de órgãos captados à distância. Observa-se correlação entre o tempo de isquemia fria e lesão hepática evidenciada pela elevação de ALT e bilirrubina total. Nos pacientes submetidos ao transplante hepático, o prolongamento no tempo de isquemia fria não aumenta as alterações histológicas, a necessidade de transfusão de hemoderivados pós-transplante, a utilização de drogas vasoativas e os parâmetros laboratoriais avaliados nas primeiras 24 h de pós-operatório.

REFERÊNCIAS

- Adam R, Bismuth H, Diamond T, Ducot B, Morino M, Astarcioglu I, et al. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet*. 1992 Dec;340(8832):1373-6.
- Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison MED, et al. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transplant*. 2015 Apr;21(4):487-99.
- Ben-Ari Z, Pappo O, Mor E. Intrahepatic cholestasis after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2002 Oct;1(2):176-8.
- Boin IDFSF, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. Aplicação do score MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. *Arq Gastroenterol*. 2008 Oct-Dec;45(4):275-83.
- Brasil. Presidência da República. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.160 de 29 de maio de 2006. Critérios para distribuição de fígado doador cada vez para transplante. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)* 2006 31 maio n.103.
- Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg*. 2005 Jun;241(6):905-16.
- Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation*. 2005 May;79(10):1445-52.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000 Dec;46(12):2027-49.
- Freire SG, Freire ILS, Pinto JTJM, Vasconcelos QLDQA, Torres GV. Alterações fisiológicas da morte encefálica em potenciais doadores de órgãos e tecidos para transplantes. *Esc Anna Nery*. 2012 Out-Dez;16(4):761-6.
- Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Can Med Assoc J*. 2005 Feb;172(3):367-79.
- Grat M, Wronka KM, Patkowski W, Stypulkowski J, Grat K, Krasnodebski M, et al. Effects of donor age and cold ischemia on liver transplantation outcomes according to the severity of recipient status. *Dig Dis Sci*. 2016 Oct;61(2):626-35.
- Habib S, Berk B, Chang C-CH, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. Meld and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transplant*. 2006 Sep;12:440-77.
- Hong JC, Busuttill RW. Cold ischemia time and liver graft survival. *Am J Transplant*. 2008 Dec;8(3):481-2.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313-21.
- Lai Q, Molinaro A, Mennini G, Nudo F, Morabito V, Corradini SG, et al. Preoperative donor scores and postoperative early measures of graft function: relevance to the outcome of liver transplantation. *Transpl Proc*. 2010 May;42(4):1209-11.
- Li J, Li RJ, Lv GY, Liu HQ. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jun;19(11):2036-47.
- Maggi U, Nita G, Gatti S, Antonelli B, Paolo R, Como G, et al. Hyperbilirubinemia after liver transplantation: the role of coupled plasma filtration adsorption. *Transplant Proc*. 2013 Sep;45(7):2715-7.
- O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1764-76.
- Sá GP, Vicentine FP, Salzedas-Netto AA, Matos CA, Romero LR, Tejada DF, Massarollo PC, Lopes-Filho GJ, Gonzalez AM. Liver Transplantation For Carcinoma Hepatocellular In São Paulo: 414 Cases By The Milan/Brazil Criteria. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Nov-Dec;29(4):240-245.
- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963 Feb;117:659-76.
- Totsuka E, Fung JJ, Lee M-C, Ishii T, Umehara M, Makino Y, et al. Influence of cold ischemia time and graft transport distance on postoperative outcome in human liver transplantation. *Surg Today*. 2002 Mar;32:792-9.
- Vicentine FP, Gonzalez AM, Azevedo RA, Benini BB, Linhares MM, Lopes-Filho GJ, Martins JL, Salzedas-Netto AA. Pediatric liver transplantation with ex-situ liver transection and the application of the human fibrinogen and thrombin sponge in the wound area. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Nov-Dec;29(4):236-239.
- Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998 Apr;28(3):638-45.