

BIÓPSIA HEPÁTICA PÓS-REPERFUSÃO E SUA UTILIZAÇÃO NA PREDIÇÃO DA MORTALIDADE E DA DISFUNÇÃO HEPÁTICA PÓS-TRANSPLANTE

Post-reperfusion liver biopsy and its value in predicting mortality and graft dysfunction after liver transplantation

Marcos Vinícius **ZANCHET**, Larissa Luvison Gomes da **SILVA**, Jorge Eduardo Fouto **MATIAS**, Júlio Cezar Uili **COELHO**

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

DESCRIPTORIOS - Biópsia Hepática.
Reperusão. Transplante Hepático.
Disfunção Primária do Enxerto.
Complicações. Sobrevida.

Correspondência:
Marcos Vinícius Zanchet,
E-mail: mvzanchet1979@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 01/02/2016
Aceito para publicação: 20/05/2016

HEADINGS - Hepatic Biopsy. Reperfusion.
Liver Transplant. Primary Graft Dysfunction.
Complications. Survival.

RESUMO – Racional: A evolução dos pacientes após transplante hepático é complexa e caracterizar o risco para complicações nem sempre é fácil. Nesse contexto, a biópsia hepática pós-reperusão é capaz de retratar alterações de importância prognóstica. **Objetivo:** Avaliar os resultados no primeiro ano após transplante hepático, correlacionando as alterações histológicas à biópsia hepática pós-reperusão com a sobrevida, a disfunção e o não-funcionamento primário do enxerto. **Método:** Dos 377 transplantes ocorridos de 1996 a 2008, 164 pacientes foram selecionados para estudo. Os seguintes desfechos clínicos foram registrados: mortalidade em 1, 3, 6 e 12 meses, disfunção do enxerto em graus variados e o não-funcionamento primário do enxerto. As biópsias pós-reperusão foram examinadas por um patologista sem conhecimento dos resultados. As seguintes variáveis histológicas foram avaliadas: alterações isquêmicas, congestão, esteatose, exsudato neutrofílico, infiltrado monomorfonuclear e necrose. **Resultados:** As variáveis associadas com aumento da mortalidade foram: esteatose ($p=0.02209$), infiltrado monomorfonuclear ($p=0.03935$) e necrose ($p<0.00001$). O infiltrado neutrofílico reduziu a mortalidade neste estudo ($p=0.00659$). O não-funcionamento primário do enxerto mostrou associação significativa ($p<0.05$) com a necrose, a esteatose e com o infiltrado monomorfonuclear. **Conclusão:** A biópsia hepática pós-reperusão é ferramenta útil em prever complicações após o transplante hepático.

ABSTRACT – Background: The outcome of the patients after liver transplant is complex and to characterize the risk for complications is not always easy. In this context, the hepatic post-reperfusion biopsy is capable of portraying alterations of prognostic importance. **Aim:** To compare the results of liver transplantation, correlating the different histologic features of the hepatic post-reperfusion biopsy with graft dysfunction, primary non-function and patient survival in the first year after transplantation. **Method:** From the 377 transplants performed from 1996 to 2008, 164 patients were selected. Medical records were reviewed and the following clinical outcomes were registered: mortality in 1, 3, 6 and 12 months, graft dysfunction in varied degrees and primary graft non-function. The post-reperfusion biopsies had been examined by a blinded pathologist for the outcomes. The following histological variables had been evaluated: ischemic alterations, congestion, steatosis, neutrophilic exudate, monomorphonuclear infiltrate and necrosis. **Results:** The variables associated with increased mortality were: steatosis ($p=0.02209$), monomorphonuclear infiltrate ($p=0.03935$) and necrosis ($p<0.00001$). The neutrophilic exudate reduced mortality in this study ($p=0.00659$). The primary non-function showed significant association ($p<0.05$) with the necrosis, steatosis and the monomorphonuclear infiltrate. **Conclusion:** Post-reperfusion biopsy is useful tool to foresee complications after liver transplant.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é aceito como modalidade efetiva de tratamento de pacientes com doença hepática terminal. A evolução após TH é complexa, face às várias complicações que podem ocorrer precoce ou tardiamente. Nesse contexto, a biópsia hepática pós-reperusão (BPR) permite avaliar alterações presentes não apenas no doador, mas também aquelas originadas no período de preservação do órgão e após sua implantação.

Este estudo teve por objetivo avaliar o impacto das alterações histológicas na BPR no primeiro ano após TH, comparando a relação delas com a sobrevida e a disfunção do enxerto.

MÉTODO

Este estudo é baseado na análise retrospectiva de pacientes submetidos a TH cadavérico ortotópico, selecionados entre todos os transplantes realizados no período de 1996 a 2008 no Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da instituição, sob registro CAAE 0036.0.208.000-09, CEP 1871.038/2009-2.

Os seguintes dados foram registrados: idade; gênero; causa da cirrose; tempo de isquemia do órgão implantado; mortalidade em 1, 3, 6, 12 meses após TH; disfunção do enxerto (leve e grave) e o não-funcionamento primário do enxerto ("primary non-function" ou PNF).

Os critérios utilizados para exclusão do estudo foram: transplantes do tipo intervivos; do tipo duplo (fígado e rim) e "dominó"; com redução hepática; os de emergência e os retransplantes; e, por fim, pacientes pediátricos e aqueles cujo prontuário ou a biópsia não puderam ser avaliados.

Todas as biópsias foram feitas por meio de incisão cuneiforme na borda hepática após o implante do enxerto e sua reperfusão e antes do fechamento abdominal. Foram acondicionadas em formol a 10%, embebidas em parafina e posteriormente fixadas em hematoxilina-eosina. As variáveis avaliadas foram: necrose, esteatose macrovesicular, infiltrado inflamatório monomorfonuclear, exsudato neutrofílico, alterações isquêmicas e congestão. A análise foi realizada de forma prospectiva por um patologista sem conhecimento dos resultados, dando ênfase às variáveis classificadas na Tabela 1.

TABELA 1 – Variáveis histológicas da BPR e sua graduação

Necrose Celular	Ausente	Leve	Moderada	Acentuada
Esteatose Macrovesicular	Ausente	Leve ou até 33%	Moderada ou de 34% a 66%	Acentuada ou acima de 66%
Infiltrado Inflamatório Monomorfonuclear	Ausente	Leve	Moderado	Acentuado
Exsudato Neutrofílico	Ausente	Leve	Moderado	Acentuado
Alterações Isquêmicas	Ausentes	Leves	Moderadas	Acentuadas
Congestão	Ausente	Presente		

BPR = biópsia hepática pós-reperfusão.

A avaliação da função do enxerto foi baseada em critérios de classificação fundamentados em exames laboratoriais e na evolução pós-operatória. Os pacientes com diagnóstico de PNF obedeceram aos critérios propostos para adultos pela UNOS, que são: tempo de evolução ≤ 10 dias; $AST \geq 5.000$ UI/l e mais um dos seguintes: a) $RNI \geq 3.0$; b) acidose ($pH \leq 7.3$ ou lactato $\geq 2X$ o normal). Por tratar-se de avaliação retrospectiva, a falência do enxerto esteve associada aos casos de disfunção que evoluíram com óbito ou necessidade de retransplante. Os demais casos de disfunção que não evoluíram para falência propriamente dita foram classificados como disfunção leve do enxerto e disfunção grave de acordo com os seguintes dados: 1) disfunção leve, com elevação das aminotransferases (AST ou ALT) acima de 2.000 UI/l na primeira semana; e 2) disfunção grave, com elevação das aminotransferases (AST ou ALT) acima de 2.000 UI/l e elevação do $RNI \geq 2,5$ na primeira semana.

Análise estatística

Utilizou-se o teste qui-quadrado para análise das variáveis binomiais e o de Kruskal-Wallis para análise das variáveis multinomiais. As variáveis foram equiparadas em termos de razão de frequências e adotou-se o nível de significância estatística de 5% ($p \leq 0,05$). Ainda, foi utilizado o coeficiente de Spearman para pesquisa de correlação positiva ou negativa entre os parâmetros da biópsia entre si e com os desfechos clínicos estudados. Para fins analíticos, cada um dos parâmetros foi avaliado como variável independente.

RESULTADOS

Dos 377 transplantes realizados no período, 164 foram selecionados para o estudo. Ao todo, 213 pacientes foram excluídos: 46 pediátricos; 43 transplantes intervivos; 28 pacientes transplantados de emergência ou retransplantados; seis transplantes duplos; dois transplantes com redução hepática; dois do tipo "dominó"; e 86 cujo prontuário ou biópsia não puderam ser avaliados.

A idade média foi de $46,52 \pm 12,22$ anos (18-70), sendo 100 homens (61%) e 64 mulheres (39%). Dentre as principais causas, destacaram-se: hepatite C (34%); álcool (21%); hepatite B (13%); doenças colestáticas (10%); autoimune (9%); criptogênica (5%); outras (8%).

O tempo de isquemia quente do enxerto foi, em média, de $55,07 \pm 17,27$ min e o tempo de isquemia fria, em média, de $373,92 \pm 151,57$ min.

No primeiro ano após TH, a mortalidade dos pacientes com biópsia avaliável foi de 21,95%.

Alterações isquêmicas

Não houve nenhum paciente sem alterações isquêmicas à biópsia. Alterações leves foram encontradas em 117 pacientes; moderadas em 47 e nenhum teve alterações isquêmicas acentuadas. Quando comparados estes dois grupos quanto à mortalidade, não foram verificadas diferenças significativas nos períodos considerados.

Congestão hepática

Houve 155 pacientes sem e nove com congestão. A mortalidade foi semelhante entre os grupos.

Esteatose

Oitenta e seis pacientes não apresentaram indícios de esteatose à biópsia. Em 71 ela foi leve; em sete moderada; e em nenhum foi acentuada. A mortalidade relacionada à esta variável foi significativamente maior nos pacientes do grupo da esteatose moderada em relação aos casos leves e aos sem esteatose, os quais apresentaram mortalidade semelhante. Este achado ocorreu somente no primeiro mês após TH ($p=0,02209$). Nos demais períodos, a mortalidade não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Exsudato neutrofílico

Somente um paciente não teve exsudato à biópsia. Ao todo, 127 apresentaram alterações exsudativas leves e 35 alterações exsudativas moderadas. Apenas um teve alterações acentuadas. Para fins de análise, foram considerados somente dois grupos de pacientes. O grupo com exsudato neutrofílico ausente ($n=1$) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau leve, e o grupo com exsudato neutrofílico grau acentuado ($n=1$) foi incorporado ao grupo com exsudato neutrofílico em grau moderado. Após este fator de correção, foi possível comparar as mortalidades dos dois grupos finais, um com 128 e outro com 36 pacientes. Verificou-se que esta variável apresentou relação inversa com a mortalidade. Nos quatro períodos considerados, a mortalidade foi maior nos pacientes com infiltrado neutrofílico leve e menor nos com infiltrado moderado. O maior grau de exsudato neutrofílico à biópsia conferiu diminuição na mortalidade dos pacientes avaliados.

Infiltrado monomorfonuclear

Houve 128 pacientes sem alterações detectáveis; 33 com infiltrado leve; e três com infiltrado moderado. Nenhum apresentou infiltrado acentuado. Para fins de análise estatística, os pacientes foram reorganizados de acordo com a presença ou ausência de infiltrado à biópsia, havendo a formação de dois novos grupos com 36 e 128 pacientes, respectivamente. A mortalidade verificada foi significativamente maior no grupo com infiltrado à biópsia no primeiro mês ($p=0,03935$) e no sexto mês ($p=0,04312$) após TH.

Necrose celular

Cento e três pacientes não apresentaram alterações; 48 tiveram necrose em grau leve; 13 em grau moderado; e nenhum em grau acentuado. A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com necrose em grau moderado em todos os períodos avaliados, mas foi semelhante entre os pacientes sem necrose e os com necrose em grau leve (Tabela 2).

TABELA 2 – Variáveis histológicas da BPR e suas relações estatísticas com a mortalidade durante o primeiro ano após TH

		Pacientes	Mortalidade			
			1 mês	3 meses	6 meses	12 meses
Necrose	Ausente	103	15,53%	17,47%	18,44%	20,38%
	Leve	48	14,58%	16,66%	16,66%	20,83%
	Moderada	13	38,46%	38,46%	38,46%	38,46%
			(p<0,001)	(p<0,001)	(p<0,001)	(p=0,001)
Esteatose	Ausente	86	17,44%	19,76%	19,76%	19,76%
	Leve (1-33%)	71	15,49%	16,90%	18,30%	21,12%
	Moderada (34-66%)	7	28,57%	28,57%	28,57%	28,57%
			(p=0,022)	(p=0,069)	(p=0,113)	(p=0,341)
Infiltrado monomorfonuclear	Ausente	128	14,84%	17,18%	17,18%	20,31%
	Presente	36	25,00%	25,00%	27,77%	27,77%
			(p=0,039)	(p=0,123)	(p=0,043)	(p=0,168)
Exsudato neutrofílico	Leve	128	19,53%	21,09%	21,87%	24,21%
	Moderado	36	8,33%	11,11%	11,11%	13,88%
			(p=0,026)	(p=0,024)	(p=0,016)	(p=0,032)
Alterações isquêmicas	Leve	117	17,94%	19,65%	20,51%	23,07%
	Moderada	47	14,89%	17,02%	17,02%	19,14%
			(p=0,494)	(p=0,577)	(p=0,465)	(p=0,438)
Congestão	Ausente	155	17,42%	18,70%	19,35%	21,93%
	Presente	9	11,11%	22,22%	22,22%	22,22%
			(p=0,130)	(p=0,481)	(p=0,569)	(p=0,955)

Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0. BPR=biópsia hepática pós-reperfusão; TH=transplante hepático.

Dos 164 pacientes avaliados pela biópsia, o índice de PNF foi de 8,28% (n=13). Houve 76 casos de disfunção leve do enxerto (46,34%) e 40 de disfunção grave (26,21%). Nos pacientes sem disfunção, a chance de evoluir para PNF foi nula. Nos com disfunção leve e grave, essa chance foi de 17,10% e 32,50% respectivamente.

Todos os pacientes com PNF apresentaram ambas as alterações bioquímicas (elevação das aminotransferases e alargamento do TAP). Nestes, o PNF foi o passo seguinte na caminhada da disfunção hepática, evoluindo de leve à grave e de grave à falência do enxerto. Assim, considerou-se inicialmente a disfunção do enxerto como variável multinomial, cujos valores possíveis são representados em graduação crescente de gravidade, como segue: 1) ausência de disfunção; 2) disfunção leve; 3) disfunção grave; 4) PNF. A Tabela 3 enfatiza as variáveis que demonstraram correlação significativa com a disfunção do enxerto (p<0,05).

TABELA 3 – Ocorrência de disfunção do enxerto de acordo com os achados à BPR

Variáveis	Significância estatística	
	Kruskal-Wallis	p
Alterações isquêmicas	0,004	0,94590
Congestão hepática	0,091	0,76205
Esteatose hepática	5,527	0,06306
Exsudato neutrofílico	2,769	0,42859
Infiltradomonomorfonuclear	5,204	0,07411
Necrose celular	9,369	0,00923

Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0. BPR=biópsia hepática pós-reperfusão.

Como exposto, a única variável com correlação significativa com a disfunção foi necrose hepática. A esteatose - reconhecido fator de risco para a disfunção - apresentou tendência de aumento, porém sem significância estatística. O mesmo foi válido para o infiltrado monomorfonuclear. A Tabela 4 demonstra os efeitos da necrose sobre a função do enxerto, com valores variando de 1 (normal) a 4 (falência).

Todavia, a considerar o PNF como variável binomial (presente ou ausente), os resultados foram distintos. Quando estratificados os pacientes de acordo com as alterações isquêmicas, congestão hepática ou exsudato neutrofílico, não houve diferenças significativas nos índices de PNF. Quando estratificados pelo grau de esteatose, verificou-se aumento no

grupo com esteatose moderada, porém índices semelhantes no grupo com esteatose leve e sem esteatose. Com respeito ao infiltrado monomorfonuclear, verificou-se aumento dos índices de PNF no grupo em que o infiltrado esteve presente. Quanto ao grau de necrose celular, houve aumento nos índices de PNF no grupo com necrose em grau moderado. No grupo com necrose em grau leve, a ocorrência foi menor e semelhante à do grupo sem necrose (Tabela 4).

TABELA 4 – Ocorrência de PNF de acordo com as variáveis histológicas da BPR

Grupos	Pacientes	Falência do enxerto
Alterações isquêmicas leves	111	9,01%
Alterações isquêmicas moderadas	46	6,52%
Valor de p		0,42905
Congestão ausente	149	8,72%
Congestão presente	8	0
Valor de p		0,00021
Esteatoseausente	84	7,14%
Esteatose grau leve	67	7,46%
Esteatose grau moderado	6	33,33%
Valor de p		<0,00001
Exsudato grau leve	122	9,01%
Exsudato grau moderado	35	5,71%
Valor de p		0,28102
Infiltrado ausente	122	5,73%
Infiltrado presente	35	17,14%
Valor de p		0,00281
Necrose ausente	99	8,08%
Necrose grau leve	45	6,66%
Necrose grau moderado	13	15,38%
Valor de p		0,00123

Análise feita com auxílio do programa R, versão 2.11.1, Copyright (C) 2010 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0. BPR=biópsia hepática pós-reperfusão; PNF=não-funcionamento primário do enxerto

DISCUSSÃO

A caracterização da disfunção do enxerto e da falência primária é tarefa complexa. A definição teórica varia entre autores e centros de transplante no mundo². No serviço de transplante onde se realizou o estudo, PNF é tido como "falência do enxerto que ocorre nos primeiros 90 dias após o transplante e que não pode ser claramente associada a fatores

técnicos ou evidência histológica de rejeição.” As definições na literatura seguem com terminologia e classificação próprias e nem sempre enfatizam e distinção entre as formas leves e severas. A Tabela 5 ilustra algumas das definições diagnósticas para a disfunção do enxerto.

TABELA 5 – Definições diagnósticas para disfunção do enxerto

Referências	Definições
Ploeg et al. ¹⁶	AST > 2.000 UI/L e TAP > 16 segundos entre o segundo e o sétimo dia pós-transplante
Gonzalez et al. ⁸	Gradação inicial da disfunção do enxerto de acordo com o escore: - Leve: 3 ou 4 - Moderada: 5 ou 6 - Severa: 7 a 9
Ardite et al. ¹	ALT > 2.500 UI/l até o terceiro dia pós-transplante
Chui et al. ³	AST ou ALT > 2.500 UI/l nas primeiras 24 h pós-transplante
Nanashima et al. ¹⁵	AST ou ALT > 1.500 UI/l até o terceiro dia pós-transplante

A classificação permite diferenciar dois grupos de pacientes. O primeiro, com disfunção leve do enxerto, tem como alteração principal a elevação das aminotransferases, uma espécie de “hepatite de reperfusão”. O segundo, com alterações mais persistentes e disfunção mais severa do enxerto, apresenta problemas na função de biossíntese hepática, culminando com menor produção de fatores de coagulação e elevação do RNI.

A análise da biópsia é complexa e depende da experiência de um patologista dedicado. Uma das dificuldades encontradas diz respeito à caracterização do infiltrado polimorfonuclear, descrito aqui como exsudato neutrofílico. Foi proposta uma avaliação mais panorâmica e global do espécime e não somente das áreas mais profundas, como na biópsia por agulha. Três estudos^{7,12,13} reportaram associação significativa do infiltrado com a disfunção do enxerto e uma má evolução após o transplante. Kakizoe et al.¹² não demonstraram maior risco de disfunção e mortalidade de acordo com qualquer das variáveis pesquisadas à biópsia por punção com agulha fina, mas identificaram que pacientes com infiltrado severo associado à necrose zonal estão sujeitos à má evolução. Gaffey et al.⁷, avaliando biópsias por agulha, descreveram aumento da injúria de preservação de acordo com o aumento do grau histológico de inflamação. Koçbiyik et al.¹³, enfatizam que a avaliação do infiltrado neutrofílico deve englobar áreas mais profundas do parênquima, que se estendem além do espaço subcapsular. Salientaram que a presença deste junto à cápsula está relacionada ao trauma mecânico do fígado durante a operação e não apresenta correlação com a função e a sobrevida do enxerto. Contradizendo os estudos citados, o maior grau de exsudato neutrofílico à biópsia conferiu diminuição da mortalidade no presente estudo e não implicou aumento na disfunção e no PNF. Contudo, não foram avaliadas as áreas mais profundas do parênquima e sim as porções subcapsulares.

Outras variáveis da biópsia hepática que apresentaram impacto sobre a mortalidade e a disfunção do enxerto foram: esteatose macrovesicular, infiltrado monomorfonuclear e a necrose celular.

Quando se categorizou a disfunção do enxerto como variável multinomial, somente a necrose hepática apresentou correlação estatisticamente significativa.

Contudo, considerando-se o binômio de possíveis desfechos como falência ou não do enxerto, os resultados foram diferentes. Três variáveis destacaram-se: necrose, esteatose e infiltrado monomorfonuclear. A presença de necrose leve não acrescentou aumento da falência do enxerto quando comparada à ausência de necrose; porém, houve impacto significativo nos casos de necrose moderada (15,38% vs 6,66%, p=0,001). O mesmo é válido para a esteatose, com impacto somente nos casos moderados (33% vs 7,46%, p<0,00001). No que diz respeito ao

infiltrado, a sua ocorrência praticamente triplicou a incidência de PNF (17,14% vs 5,73%, p=0,00281).

A esteatose leve não implicou aumento significativo na mortalidade em relação aos pacientes sem esteatose (17,4% vs 15,5%). Somente os com esteatose moderada apresentaram maior mortalidade (28,5%) e isso apenas no primeiro mês pós-transplante (p=0,02). Vários outros autores^{9,18,19,20,24} apoiam estes resultados. Igualmente, quando se avaliou a ocorrência de PNF, houve aumento significativo nos pacientes com esteatose moderada, mas não nos com a leve (33,33% vs 7,46%, p<0,00001). Foi proposto que a esteatose significativa leva à disfunção do enxerto por alterações na permeabilidade da membrana e na microcirculação^{6,18,20}.

A presença de infiltrado monomorfonuclear implicou aumento da mortalidade; porém, obteve-se significância estatística somente no primeiro e sexto meses após o transplante. Igualmente, houve maior incidência de PNF (17,14% vs 5,73%, p=0,00281). A maior mortalidade registrada no primeiro mês após TH se deve em muito à maior ocorrência de PNF.

A lesão que segue o processo de isquemia-reperfusão, conhecida no transplante como injúria de preservação, leva à falência da microcirculação hepática, caracterizada por hemoconcentração nos sinusóides, estase leucocitária sinusoidal, estreitamento sinusoidal, redução da pressão de perfusão e lesão hipóxica das células endoteliais^{17,22}.

Yu et al.²⁵ enfatizaram que ela pode ser causada por qualquer injúria provocada ao fígado durante a sua captação, preservação e implante. Destacaram ainda que ela é a principal causa de PNF. De forma interessante, os autores relataram que não houve critérios de avaliação histológica consistentes para esta alteração.

Análises in vivo da microcirculação hepática após isquemia revelaram a indução de interação de leucócitos com o endotélio dentro dos sinusóides hepáticos e vênulas pós-sinusoidais, com déficit perfusional e hipóxia tecidual²². O mecanismo parece estar relacionado ao aumento da resistência ao fluxo tecidual imposto pelo acúmulo de leucócitos na microcirculação^{5,23}. Ferguson et al.⁵ estudaram a relação espacial entre o acúmulo de leucócitos e a injúria microvascular durante a reperfusão hepática pós-isquemia. Através de trabalhos com ratos in vivo, utilizando videomicroscopia epifluorescente, demonstraram que o nível de acúmulo de leucócitos em todo o fígado correlacionava-se bem com a injúria microvascular.

Outros estudos analisaram os efeitos da reperfusão pós-isquemia e da infiltração leucocitária sobre a microcirculação hepática^{17,22,23}. Foi demonstrado que, durante a reperfusão, há aumento da estase leucocitária, o que levaria ao aumento da resistência ao fluxo capilar. No fígado submetido à isquemia e reperfusão, 27% dos sinusóides em média não são capazes de retomar o fluxo sanguíneo (“no-reflow”) quando comparados aos sinusóides sem estase leucocitária.

Não foi objetivo caracterizar a leucoestase sinusoidal, mas somente a presença de leucócitos polimorfonucleares e monomorfonucleares no parênquima hepático como um todo. De forma diferente aos estudos citados, foi categorizado o tipo de leucócito encontrado e este foi avaliado como variável independente. A presença de leucócitos monomorfonucleares – mas não polimorfonucleares – esteve associada ao risco maior de PNF e maior mortalidade. Com relação à microcirculação hepática, Puhl et al.¹⁷ e Vollmar et al.²² salientaram que um dos mecanismos compensatórios para o déficit perfusional que ocorre na injúria isquêmica é a hiperemia reativa. Essa resposta foi observada em modelos animais²¹, no ser humano²² e também no fígado transplantado¹⁷. É por meio da hiperemia reativa que ocorre retorno do equilíbrio perfusional nos sinusóides hepáticos do fígado transplantado, culminando em menor elevação dos níveis de aminotransferases e bilirrubina¹⁷.

Foi postulado que tempo prolongado de isquemia fria esteve mais associado aos danos dos sinusóides hepáticos^{11,14}, enquanto que a isquemia quente mais às células endoteliais¹¹.

Tão logo o fígado é removido do doador, ele experimenta isquemia, a qual induz alterações intracelulares e extracelulares, tais como: alterações de membrana, edema, sobrecarga de cálcio, acidose, oxidação, liberação de citocinas, apoptose e distúrbios na microcirculação⁴.

No presente estudo, não se identificou correlação estatisticamente significativa entre as alterações isquêmicas e a mortalidade, e também com a disfunção e o PNF. Não foi objetivo avaliar a resposta de hiperemia reativa frente às alterações isquêmicas. O que se verificou é que elas são parte de um fenômeno reversível, universal, que ocorre em graus variados e nem sempre provoca disfunção do enxerto. Entretanto, é digno de nota que nenhum paciente se apresentou com alterações isquêmicas severas à biópsia, o que poderia alterar os resultados.

A necrose celular hepática - consagrado fator de mau prognóstico - foi um dos fatores que mais significativamente se associou à mortalidade e à disfunção do enxerto. Os pacientes com necrose em grau moderado apresentaram maiores índices de mortalidade pós-transplante quando comparados aos com necrose em grau leve e sem necrose, que apresentaram índices semelhantes. Em um modelo animal¹⁰, a viabilidade hepática seguindo a reperfusão pós-isquemia esteve relacionada inversamente com a necrose celular hepática. Outros autores relataram achados semelhantes em humanos^{7,12,13}.

CONCLUSÕES

A mortalidade teve relação significativa com a esteatose, o infiltrado monomorfonuclear e a necrose celular, com aumento dos índices de acordo com a piora histológica. Porém, o exsudado neutrofílico, quando moderado, conferiu redução da mortalidade. A única variável que apresentou correlação significativa com a disfunção do enxerto foi a necrose hepática. Assim, a biópsia pós-reperfusão é ferramenta útil para prever complicações após o TH.

REFERÊNCIAS

- Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernández-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol*. 1999; 31(5): 921-7.
- Chen H, Peng CH, Shen BY, Deng XX, Shen C, Xie JJ, Dong W, Li HW. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007; 6(2): 141-6.
- Chui AK, Shi LW, Rao AR, Anasuya A, Hagl C, Pillay P, Verran D, McCaughan GW, Sheil AG. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2000; 32(7): 2219-20.
- Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006; 5(4): 490-4.
- Ferguson D, McDonagh PF, Biewer J, Paidas CN, Clemens MG. Spatial relationship between leukocyte accumulation and microvascular injury during reperfusion following hepatic ischemia. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1993; 12(1): 45-60.
- Fukumori T, Ohkohchi N, Tsukamoto S, Satomi S. The mechanism of injury in a steatotic liver graft during cold preservation. *Transplantation*. 1999; 67(2): 195-200.
- Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, Ali MA, Rezeig M, Caldwell SH, Jezzoni JC, McCullough C, Stevenson WC, Khuroo S, Nezamuddin N, Ishitani MB, Pruett TL. Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1997; 25(1): 184-9.
- González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodes J. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994; 20(3): 565-73.
- Hayashi M, Fujii K, Kiuchi T, Uryuhara K, Kasahara M, Takatsuki M, Takeichi T, Kitade H, Sugimoto T, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Inomata Y, Tanaka K. Effects of fatty infiltration of the graft on the outcome of living-related liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31(1-2): 403.
- Huet PM, Nagaoka MR, Desbiens G, Tarrab E, Brault A, Bralet MP, Bilodeau M. Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver. *Hepatology*. 2004; 39(4): 1110-9.
- Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachi K. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. *Hepatology*. 1992; 16(2): 454-61.
- Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology*. 1990; 11(6): 932-41.
- Koçbiyık A, Demirhan B, Sevmis S, Budakoglu I, Karakayali H, Haberal M. Role of postreperfusion subcapsular wedge biopsies in predicting initially poor graft function after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41(7): 2747-8.
- McKneown CM, Edwards V, Phillips MJ, Harvey PRC, Petrunka CN, Strasberg SM. Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat. *Transplantation*. 1988; 46(2): 178-91.
- Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, Shi L, Ross AG. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center. *Transplant Proc*. 2002; 34(4): 1231-5.
- Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55(4): 807-13.
- Puhl G, Schaser KD, Pust D, Köhler K, Vollmar B, Menger MD, Neuhaus P, Settmacher U. Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005; 11(5): 555-63.
- Seifalian AM, Chidambaram V, Rolles K, Davidson BR. In vivo demonstration of impaired microcirculation in steatotic human liver grafts. *Liver Transpl Surg*. 1998; 4(1): 71-7.
- Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994; 20(4Pt 1): 829-38.
- Todo S, Demetris AJ, Makowka L, Teperman L, Podesta L, Shaver T, Tzakis A, Starzl TE. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation*. 1989; 47(5): 903-5.
- Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol*. 1994; 45(6): 1421-31.
- Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. Role of microvascular derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury. *J Surg Res*. 1996(a); 60(1): 49-54.
- Vollmar B, Richter S, Menger MD. Leukocyte stasis in hepatic sinusoids. *Am J Physiol*. 1996(b); 270(5 Pt 1): 798-803.
- Yoong KF, Gunson BK, Neil DA, Mirza DF, Mayer AD, Buckels JA, McMaster P. Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31(1-2): 550-1.
- Yu YY, Ji J, Zhou GW, Shen BY, Chen H, Yan JQ, Peng CH, Li HW. Liver biopsy in evaluation of complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(11): 1678-81.