GUILHERME MARQUES ANDRADE

**Elastografia para prever disfunção primária e perda do enxerto no
transplante hepático**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Guilherme Marques
Elastografia para prever disfunção primária e
perda do enxerto no transplante hepático /
Guilherme Marques Andrade. -- São Paulo, 2021.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Alberto Queiroz Farias.

Descritores: 1. Transplante de fígado 2. Disfunção
primária do enxerto 3. Função retardada do enxerto
4. Falência hepática 5. Técnicas de imagem por
elasticidade 6. Ultrassonografia

USP/FM/DBD-133/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À Kaline, meu amor, magnificente presença de incandescência estelar.

Aos meu pais, Nestor e Mônica, referências de uma vida que se vale viver,
tenazes semeadores da ciência humanista e da humanidade nas ciências, insignes
cuidadores, meus arquétipos em Carrara, meu berço esplêndido.

Ao Silvião, sublime amigo, fraterno conselheiro, entusiasta, general em corpo de
hoplita. À Tia Regina, égide inabalável, sempre presente.

A Carol e Érika, sutis em sua segura e afetuosa presença, baluartes
incondicionais.

Ao Benjamin, por ser ele.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias, pelo rigor na aplicação do método científico e exemplo de que é possível fazer pesquisa de excelência onde estivermos.

Ao Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson, pela enorme oportunidade oferecida, tolerância frente à intransigência e confiança em um jovem médico, incentivo sem fim, paciência e camaradagem.

Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque, por me acolher em sua equipe, exemplo de liderança e seriedade.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, por abrir as portas da Gastroenterologia da FMUSP para um aluno inquieto e curioso, permitindo trilhar caminhos intensos e profundos.

À Dra. Denise Paranaguá Vezozzo, pela paciência e resiliência nos ensinamentos da ultrassonografia e elastografia.

Aos amigos Dr. Rodrigo Bronze de Martino, Dr. Rubens Macedo de Arantes Jr, Dr. Rafael Soares Nunes Pinheiro, Dra. Alice Song, Dr. Vinícius Rocha Santos, Dra. Liliana Ducatti Lopes, Dra. Luciana Bertocco de Paiva Haddad, e Dr. Lucas Nacif, extensivos a todos os membros da equipe multidisciplinar do Serviço de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo, pelo hercúleo e incansável trabalho do dia-a-dia.

Ao time da Unidade de Terapia Intensiva da Gastroenterologia, parceiros de todas as horas, pelo inestimável e incansável cuidado dedicado a pacientes de extrema complexidade, com humanidade e carinho. Obrigado pela amizade de uma vida.

A toda a equipe do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, que de alguma forma permitiu que eu concluísse essa caminhada com êxito, com incrível bondade.

Aos queridos amigos Robledo e Lays, por sempre tornarem a vida o que ela deve ser: simples.

A todos que de alguma forma contribuíram para que este trabalho se desenvolvesse.

Aos pacientes, pela inestimada contribuição.

“A colheita é comum, mas o capinar é sozinho”.

João Guimarães Rosa

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Transplante hepático, critérios de alocação e suas consequências	14
1.2	A disfunção primária do enxerto: conceito, critérios diagnósticos e fatores de risco	18
1.3	Importância do reconhecimento precoce da DPE	23
1.4	Ferramentas de vigilância do enxerto hepático	24
1.5	A elastografia	27
1.5.1	A técnica de pSWE.....	29
1.5.2	Versatilidade da pSWE.....	31
1.5.3	Aplicações na hepatologia	32
1.5.4	Aplicações no transplante hepático	34
1.5.5	Aplicações no período perioperatório.....	37
1.6	Lacuna do conhecimento e hipótese	39
2	OBJETIVOS	40
3	MÉTODOS.....	42
3.1	População de estudo e critérios de inclusão	43
3.2	CrITÉRIOS de exclusão	43
3.3	Aspectos Éticos	43
3.4	Desenho do estudo.....	44
3.5	Procedimentos específicos do estudo	44
3.6	Realização das medidas de elastografia hepática	46
3.7	CrITÉRIOS de disfunção.....	48
3.8	Procedimentos rotineiros	48
3.9	Definição de desfechos.....	50
3.10	Análise Estatística	50
4	RESULTADOS.....	54
4.1	Características dos pacientes	55
4.2	Elastografia no pós-transplante precoce.....	64
4.3	Acurácia diagnóstica da elastografia para identificar DPE	67
4.4	Acurácia da elastografia para prever perda do enxerto	71
4.5	Desempenho da elastografia e outros preditores de perda do enxerto	76

4.6	Correlações da elastografia com achados de biópsia do enxerto	79
4.7	Correlações entre a elastografia e outros desfechos	80
4.8	Outras variáveis influentes e interferentes nas medidas da elastografia	82
5	DISCUSSÃO	84
6	CONCLUSÃO	99
	REFERÊNCIAS	101
	APÊNDICES	117
	ANEXOS	123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	análise de variância
ARFI[®]	força impulso por radiação acústica
AST	aspartato aminotransferase em unidades por litro
ALT	alanina aminotransferase em unidades por litro
AUC	área sob a curva ROC
DP	desvio padrão
DPE	disfunção primária do enxerto
EH	elastografia hepática
ET	elastografia transitória
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corpórea em quilogramas por metro quadrado
INR	relação normalizada internacional
IQR	intervalo interquartil
LR+/-	razão de verossimilhança positiva / negativa
LIR	lesão por isquemia-reperfusão
MELD	modelo para doença hepática terminal
MRH	medidas de rigidez hepática em m/s
NFP	não funcionamento primário do enxerto
m/s	metros por segundo
OR	razão de chances
PO	dias de pós-operatório do transplante
pSWE	elastografia por onda de cisalhamento
ROC	característica de operação do receptor
Se / Sp	sensibilidade / especificidade
TH	transplante hepático
USG	ultrassonografia
UTI	unidade de terapia intensiva
VPP / VPN	valor preditivo positivo / negativo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagens demonstrativas da tecnologia utilizada pela pSWE/ARFI®	30
Figura 2 – Recrutamento dos pacientes ao longo do estudo.....	56
Figura 3 – Valores laboratoriais de bioquímica hepática medidos no pós-operatório de transplante entre os pacientes da amostra geral e entre os grupos que evoluíram ou não com perda do enxerto.	63
Figura 4 – Medidas de elastografia no pós-operatório de transplante entre os pacientes da amostra geral (A), com DPE (B) e perda do enxerto (C).	65
Figura 5 – Diagramas em caixa das MRH entre o grupo com e sem DPE (A) e curvas ROC entre as MRH e o desfecho DPE (B), do 1PO ao 7PO.	70
Figura 6 – Diagrama de pontos das MRH do 1PO em que se prediz (rule in) e se exclui (rule out), com maior chance, o desfecho DPE.	70
Figura 7 – Diagramas em caixa das MRH entre o grupo perda do enxerto e os controles (A), e curvas ROC entre as MRH e o desfecho perda do enxerto (B), do 1PO ao 7PO.	74
Figura 8 – Diagrama de pontos das MRH do 1PO em que se prediz (rule in) e se exclui (rule out), com maior chance, o desfecho perda do enxerto..	74
Figura 9 – Curvas de sobrevida cumulativa do paciente e do enxerto (A), entre os grupos com e sem DPE (B) e agrupados por cortes de MRH do 1PO (C).	76
Figura 10 – Distribuição dos graus de lesão de isquemia-reperfusão entre os grupos que perda do enxerto (A e C) e DPE (B e D).	79
Figura 11 – Distribuição dos valores das MRH do 1PO entre os enxertos com diferentes graus de lesão de isquemia-reperfusão.	80
Figura 12 – Correlação entre valores de MRH e (A) reoperação, (B) necessidade de hemodiálise, (C) tempo de internação em UTI, (D) tempo de internação hospitalar, (E) desenvolvimento de rejeição e (F) complicações biliares.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cálculo do tamanho amostral	51
Tabela 2 – Dados descritivos da amostra geral e dos grupos e perda do enxerto	58
Tabela 3 – Comparação das medidas de elastografia entre os grupos com e sem DPE..	66
Tabela 4 – Comparação das medidas de elastografia entre os grupos que perderam o enxerto e os controles	66
Tabela 5 – Desempenho e correlação da elastografia com o desenvolvimento de DPE..	67
Tabela 6 – Desempenho e correlação da elastografia com a perda precoce do enxerto..	71
Tabela 7 – Análise dos fatores de risco associados à perda do enxerto	77
Tabela 8 – Análise dos preditores de perda do enxerto	77
Tabela 9 – Comparativo entre valores de elastografia hepática do 1PO e outros escores preditores de perda precoce do enxerto em sua estatística C	78
Tabela 10 – Correlação entre a elastografia e variáveis hemodinâmicas e de Doppler do enxerto no 1PO.....	83
Tabela 11 – Correlação entre as medidas de elastografia na presença de ascite, obesidade e hipervolemia	83

RESUMO

Andrade GM. *Elastografia para prever disfunção primária e perda do enxerto no transplante hepático* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: A elevada demanda por transplante hepático (TH) frente à escassez de doadores têm levado à maior utilização de órgãos com critérios expandidos de aceitação, com consequente aumento da frequência de disfunção primária do enxerto (DPE), entidade clínica associada à perda precoce do enxerto. Não há na literatura definição consensual para DPE, tampouco ferramenta diagnóstica de elevada acurácia e fácil aplicação à beira do leito. A elastografia hepática (EH) tem sido crescentemente utilizada na avaliação de hepatopatias crônicas, sendo, contudo, subutilizada no período pós-operatório precoce de TH. **OBJETIVO:** Avaliar o desempenho da EH no pós-operatório precoce do TH como preditor de DPE e perda precoce do enxerto. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo prospectivo observacional de acurácia diagnóstica. Sessenta e um pacientes adultos submetidos a transplante hepático com doador falecido foram incluídos e acompanhados durante 12 meses. As medidas de rigidez hepática (MRH) por *point shear wave elastography* (pSWE) foram realizadas diariamente durante os primeiros sete dias do período pós-operatório de TH. As medianas das MRH foram correlacionadas ao desenvolvimento de DPE e perda precoce do enxerto (óbito ou retransplante em 180 dias). **RESULTADOS:** Foram realizadas 412 MRH nos 61 TH incluídos. Vinte e sete (44,2%) deles desenvolveram DPE e 17 (27,8%) evoluíram para óbito ou retransplante. As MRH apresentaram valores ascendentes com pico no quarto dia de pós-operatório ($2,12 \pm 0,45$ m/s) e foram significativamente mais elevadas no grupo de pacientes com DPE ($p < 0,001$), independentemente do dia em que foram efetuadas. Quanto à DPE, as MRH do 1PO acima de 2,39m/s mostraram sensibilidade de 0,41, especificidade de 0,97, VPP de 0,92, VPN de 0,67, acurácia de 0,83, e LR+ de 13,85 para prever o desfecho. Por outro lado, valores inferiores a 1,65m/s mostraram sensibilidade de 0,96 especificidade de 0,50, VPP de 0,60, VPN de 0,94, acurácia de 0,83, e LR- de 0,07 para excluir DPE. Quanto à perda precoce do enxerto, MRH do 1PO superiores a 2,25m/s mostraram sensibilidade de 0,76, especificidade de 0,98, VPP de 0,93, VPN de 0,91, acurácia de 0,93, e LR+ de 33,65 para prever o desfecho. Por outro lado, valores inferiores a 1,75m/s mostraram sensibilidade

de 0,94 especificidade de 0,64, VPP de 0,50, VPN de 0,97, acurácia de 0,93, e LR- de 0,09 para excluir o desfecho perda do enxerto. As MRH também se associaram à maior necessidade de reoperação ($p=0,004$) e hemodiálise ($p<0,001$), além de maiores períodos de hospitalização ($p=0,007$) e em unidade de terapia intensiva ($p<0,001$). Não houve variáveis interferentes nas MRH. CONCLUSÃO: a EH é um método capaz de prever disfunção primária e perda precoce do enxerto no pós-transplante hepático com elevada acurácia e desempenho superior a outras ferramentas previamente citadas na literatura.

Descritores: Transplante de fígado; Disfunção primária do enxerto; Função retardada do enxerto; Falência hepática; Técnicas de imagem por elasticidade; Ultrassonografia.

ABSTRACT

Andrade GM. *Elastography as a predictor of primary graft dysfunction and early graft loss in liver transplantation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

INTRODUCTION: The high demand for liver transplantation (LT) and donor paucity has led to a greater acceptance of expanded criteria organs, and a subsequent raise in primary graft dysfunction (PGD) rates, a clinical entity associated with increased early graft losses. There is no consensual definition for PGD within the medical literature, neither a high accuracy and easily applicable bedside diagnostic tool. Liver elastography (LE) has been increasingly used as a chronic liver disease staging tool, but data regarding its use in the early post LT scenario is lacking. **OBJECTIVES:** To evaluate the performance of LE as a PGD and early graft loss predictor in post-LT. **METHODS:** This is an observational prospective study of diagnostic accuracy. Sixty-one deceased donor adult liver transplants were included during a 12-month period and followed for another 12 months. Daily liver stiffness measurements (LSM) using point shear wave elastography (pSWE) were taken for the first seven post-operative days. LSM medians were correlated to the development of PGD or early graft loss (death or retransplantation within 180 days). **RESULTS:** A total of 412 LSM were obtained from 61 included LT. Twenty-seven (44.2%) developed PGD and 17 (27.8%) had early graft loss. LSM showed uprising values peaking on the fourth post-operative day (2.12 ± 0.45 m/s), and all values were significantly higher in the PGD group ($p < 0.001$). C-statistic of each day of LSM showed high accuracy and no significant difference among them. $LSM > 2.39$ m/s performed at day 1 had c-statistics=0.83, sensitivity=0.41, specificity=0.97, positive predictive value=0.92, negative predictive value=0.67, positive likelihood ratio=13.85 to rule in early allograft dysfunction. $LSM < 1.65$ m/s had c-statistics=0.83, sensitivity=0.96, specificity=0.50, positive predictive value=0.60, negative predictive value=0.94, negative likelihood ratio=0.07 to rule out early allograft dysfunction. For early allograft loss, the performance of $LSM > 2.25$ m/s was c-statistics=0.93, sensitivity=0.76, specificity=0.98, positive predictive value=0.93, negative predictive value=0.91, positive likelihood ratio=33.65 to rule in and with the cutoff point < 1.75 m/s, c-statistics=0.93, sensitivity=0.94, specificity=0.94, positive predictive value=0.50, negative predictive

value=0.97, negative likelihood ratio=0.09 to rule out early allograft loss. LSM were also associated to reoperations ($p=0.04$) and hemodialysis ($p<0.001$), and longer hospital ($p=0.007$) and intensive care unit stays ($p<0.001$). CONCLUSION: LE is a method capable of predicting PGD and early graft losses in post-LT with high accuracy and a superior performance in comparison to other previously described tools.

Descriptors: Liver transplantation; Primary graft dysfunction; Delayed graft function; Liver failure; Elasticity imaging techniques; Ultrasonography.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO, CRITÉRIOS DE ALOCAÇÃO E SUAS CONSEQUÊNCIAS

O transplante hepático (TH) tem se firmado mundialmente como alternativa terapêutica para doenças hepáticas crônicas em fase terminal, além de determinadas doenças metabólicas e neoplasias que acometem o fígado, como carcinoma hepatocelular e metástases de tumores neuroendócrinos (Zarrinpar and Busuttil 2013).

Ao longo das últimas décadas, a sobrevida do enxerto e do paciente têm aumentado progressivamente, figurando acima de 90% em um ano e 70% em dez anos, variando de acordo com as indicações (OPTN 2015; Kwong et al. 2020). No Brasil, o montante dessas cirurgias têm crescido exponencialmente na última década, tendo-se contabilizado 13.491 procedimentos entre 2005 e 2014, chegando a 2.113 somente no ano de 2017, atrás apenas dos EUA e China (Bittencourt et al. 2016; ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos) 2018).

Desde 2006, o MELD (sigla da língua inglesa para *Model of End Stage Liver Disease*) foi adotado no Brasil como modelo de alocação de órgãos (Brasil 2006), favorecendo àqueles com maior chance de óbito relacionado à hepatopatia na ausência do transplante (Nacif et al. 2014). Esse modelo se baseia na teoria do benefício, na qual se estima que os pacientes mais graves têm maior ganho de sobrevida com o transplante, devendo, portanto, ser priorizados na alocação do órgão. A utilização desse modelo, associado ao crescente aprimoramento técnico e difusão do procedimento pelos grandes centros, têm gerado maior dinamismo e incremento no número de transplantes.

Ainda que o número de procedimentos tenha crescido, apenas um terço da demanda de órgãos é atendida anualmente, em média, com variações regionais (Zarrinpar and Busuttil 2013; ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos) 2018). Parte do problema se justifica por um desbalanço entre oferta e demanda de órgãos, com uma entrada de pacientes em lista de espera superior à quantidade de transplantes realizados no período equivalente. Frente a isso, no intuito de se aprimorar a capacidade de cuidado e assistência ao paciente candidato, surgem esforços em se reequilibrar esse cenário – e consequentemente reduzir a mortalidade em lista – por meio da expansão da rede de doadores e órgãos ofertados, utilizando-se de estratégias aplicadas tanto pelos órgãos reguladores, quanto internamente, pelas equipes transplantadoras (Barshes et al. 2007; Schaubel et al. 2008).

No âmbito regulatório, formulam-se programas de incentivo à doação de órgãos, estímulo à notificação dos pacientes em morte cerebral, melhorias no cuidado ao doador e aprimoramento da logística de captação, com maior taxa de utilização do órgão ofertado. Individualmente, cada equipe e seu programa de transplante, por sua vez, pode lançar mão de estratégias como o transplante intervivos, uso de enxertos parciais bipartidos, assim como aceitar órgãos provenientes de doadores com critérios expandidos, incluindo-se aqueles após morte ou parada cardiocirculatória (Silberhumer et al. 2013). Neste caso, incorre-se no risco de se utilizar de enxertos com características que os afastam do ideal, podendo implicar queda da qualidade dos órgãos utilizados e consequente aumento de complicações pós-operatórias (Maluf et al. 2006).

O conceito de órgão ideal está relacionado à inexistência de qualquer agravo ao fígado doado, o que reduziria, *a priori*, a ocorrência de lesão de isquemia-reperfusão (LIR) e suas consequências (Busuttil 2003). Assim, seria hipoteticamente, um órgão proveniente de pacientes jovens, sem doença prévia hepática ou extra-hepática,

acometidos por evento fatal súbito que não tenha oferecido dano ao fígado, com pouco tempo de hospitalização e mantido sob condições fisiológicas durante todo o cuidado intensivo até a captação do órgão. A partir desse conceito, apreendeu-se que o doador ideal seria aquele com menos de 40 anos de idade, em morte cerebral como consequência de traumatismo cranioencefálico (TCE), ofertando órgão inteiro (Feng and Lai 2014).

Os órgãos vindos de doadores com critérios expandidos, por sua vez, referem-se àqueles cujas características possam trazer prejuízo ao seu adequado funcionamento, incorrendo em maior necessidade de novas cirurgias, transmissão de infecções, desenvolvimento de outras falências orgânicas, maior tempo de internação e, consequente redução da sobrevida do enxerto (Nemes et al. 2016b). O termo “expandido” traduz a ampliação das características observadas no momento da avaliação do potencial doador, tornando menos restritiva a aceitação do órgão e permitindo a inclusão de doadores que se afastem do ideal (Busuttil 2003). Os critérios expandidos mais comumente citados são:

- Relacionados ao doador e enxerto: idade acima de 65 anos, doador em parada cardiocirculatória por mais de 3 minutos, doador em condições não fisiológicas (como acidose grave, hipoxemia e/ou hipotensão prolongadas, hipernatremia grave com sódio sérico acima de 155 mEq/L), causa de morte não-traumática, presença de esteatose hepática em mais de 30% do órgão, enxertos parciais (por exemplo, apenas lobo direito) ou muito pequenos, alterações da função hepática (González et al. 1994; Weiss et al. 2007; McCormack et al. 2011; Vodkin and Kuo 2017).

- Relacionados à captação e/ou ao procedimento de transplante: tempo de isquemia prolongado, fase anepática prolongada, alocação de órgão geograficamente distante e desproporção entre o tamanho do receptor e do enxerto (Chen and Xu 2014; Bolondi et al. 2016).

- Relacionados ao receptor: idade avançada, indicação de transplante em caráter de urgência ou retransplante, fragilidade e/ou sarcopenia, necessidade de suporte orgânico anteriormente ao transplante, presença de insuficiência renal e sobrepeso ou obesidade (Chen and Xu 2014).

A necessidade de se quantificar o impacto de cada fator, isolada ou simultaneamente, estimulou a elaboração de escores matemáticos compostos por múltiplas variáveis de pesos diferentes cujo cálculo se associava a uma maior chance de desfecho negativo. Uma das primeiras dessas ferramentas aplicadas foi o DRI (sigla da língua inglesa para *Donor Risk Index*) elaborada a partir da análise de mais de 20.000 transplantes realizados na Universidade de São Francisco – EUA (Feng et al. 2006). Sete características do doador foram independentemente associadas à perda do enxerto: idade > 40 anos, etnia afro-americana, causa de óbito não-traumática, altura abaixo de 170cm, enxerto parcial e/ou proveniente de cota nacional, além do tempo de isquemia fria. O pior cenário, em que todas ocorriam simultaneamente, poderia indicar redução em mais de 20% da sobrevida do enxerto em um ano.

Uma outra ferramenta conhecida pela sigla SOFT (da língua inglesa para *Survival Outcomes Following liver Transplantation*), por sua vez, de maior complexidade, utiliza-se de 18 variáveis (treze do receptor, quatro do doador e duas da cirurgia) às quais atribuem-se pesos diferentes para estimar risco de morte em 90 dias pós-transplante (Rana et al. 2008). Sua aplicação permite estimar o risco de morte em baixo (3%; OR 2,2), intermediário (6-16%; OR 5,8) e alto (38%; OR 15,4), podendo indicar, inclusive, futilidade do TH (risco 38%; OR 30,5).

O D-MELD, por sua vez, é um escore extremamente simples, resultante do produto da multiplicação da idade do doador pelo MELD do receptor, em que resultados

≥ 1.600 indicam queda da chance de sobrevida do enxerto em um ano para menos de 50% (Halldorson et al. 2009).

Uma outra medida, de complexidade intermediária, denominada BAR (sigla da língua inglesa para *Balance of Risk*), incorpora seis variáveis: MELD, cirurgia de retransplante, idade do receptor, necessidade de suporte orgânico prévio ao transplante, tempo de isquemia fria e idade do doador. O grupo de pacientes com pontuação acima de 18 apresentou sobrevida pós-transplante de apenas 53% em cinco anos (Dutkowski et al. 2011).

A maioria das mortes e retransplantes ocorre no período precoce, sendo que os fatores perioperatórios são responsáveis por até 60% desses eventos no primeiro ano pós-transplante (Lucey et al. 2013). Mesmo as ferramentas mais complexas de avaliação só apresentam acurácia máxima de 70% em prever esses desfechos, mostrando melhor desempenho quando aplicadas a receptores nos extremos de gravidade (MELD > 30). Percebe-se, portanto, que tão importante quanto a identificação dos fatores de risco, é a vigilância dos desfechos negativos aos quais estes se associam.

1.2 A DISFUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO: CONCEITO, CRITÉRIOS

DIAGNÓSTICOS E FATORES DE RISCO

Todo fígado transplantado é agudamente lesionado durante o procedimento, haja vista as alterações de aminotransferases observadas no pós-operatório (PO) precoce, felizmente transitórias e autolimitadas na maioria dos casos. A base fisiopatológica, simplificada, se inicia na LIR, que resulta em ativação endotelial, seguida por trombose microvascular, necrose biliar e colangite, com a subsequente liberação de

mediadores inflamatórios, podendo culminar na falência do enxerto (Nemes et al. 2016a). Esse fenômeno se manifesta clínica e laboratorialmente no pós-operatório por meio do desenvolvimento de disfunção primária do enxerto hepático (DPE).

A DPE se situa como entidade clínica e laboratorial em que ocorre um inadequado funcionamento do órgão transplantado, por razões intrínsecas ao mesmo e em sua interação com o receptor, de causa multifatorial, supostamente ligada à LIR (Makowka et al. 1987; Strasberg et al. 1994). Não há definição consensual na literatura, sendo inclusive possível encontrar o uso dos termos “primária” e “precoce” como sinônimos para qualificar a disfunção, o que em parte explica a enorme variação em sua incidência, relatada entre 8,7 a 36,3%, a depender do centro e do critério diagnóstico utilizado (Chen and Xu 2014; Neves et al. 2016).

Alguns autores subdividem a DPE em dois espectros de gravidade: a) mau funcionamento precoce, representado por alteração laboratorial leve com impacto incerto na sobrevida do enxerto e b) não funcionamento primário do enxerto (NFP), no extremo mais grave, caracterizado por lesão hepatocelular grave, progressiva e irreversível, manifesta por coagulopatia, incapacidade de produção de bile, acidose láctica, hipoglicemia e evolução para disfunção de múltiplos órgãos à semelhança do que se vê em quadros de hepatite fulminante, sem que haja uma causa aparente que justifique, como trombose, complicação biliar, rejeição ou recorrência de doença (Uemura et al. 2007). Segundo a UNOS (sigla da língua inglesa para *United Network for Organ Sharing*) o NFP é caracterizado por um cenário clínico em que o retransplante é a única e urgente saída terapêutica, com elevada mortalidade em 7 a 14 dias, em vista de insuficiência hepática incompatível com a vida, com incidência estimada entre 0,9 a 7,2% dos transplantes (Chen and Xu 2014; Organ Procurement and Transplantation Network 2020).

É importante salientar que, como o próprio nome diz, por definição a DPE necessariamente exclui causas secundárias, dentre as quais as principais são:

- Complicações vasculares: trombozes e estenoses da anastomose da artéria hepática, trombose das veias hepáticas, trombose de veia porta e bloqueio de efluxo venoso;
- Complicações biliares: deiscências e fístulas coledocianas, estenoses intra e extra-hepáticas de vias biliares e colangiopatia isquêmica;
- Complicações imunológicas: rejeição do enxerto, especialmente rejeição celular aguda;
- Outras: *small-for-size syndrome*, sepse, colangiopatia do choque, entre outras.

O termo DPE foi empregado pela primeira vez por Makowka et al, em 1987, utilizando-se de níveis aleatórios de aminotransferases e tempo de protrombina (TP) para dividir os enxertos em bons, razoáveis ou ruins, no intuito de se identificar dados do doador que influenciassem na função do enxerto (Makowka et al. 1987). Tentativas similares ocorreram subsequentemente, porém apenas em 1998, Marc Deschênes et al, da Universidade McGill no Canadá, apresentaram uma proposta de definição mais consistente, extrapolando os simples marcadores inflamatórios e bioquímicos sugeridos até então, introduzindo variáveis que refletissem função hepática e mortalidade pós-transplante (Strasberg et al. 1994; Deschênes et al. 1998). Conduziram estudo prospectivo com 710 pacientes, avaliando dados do sistema canadense de transplantes com a finalidade de identificar variáveis de fácil acesso no seguimento do paciente na primeira semana (entre o segundo e sétimo dias) que pudessem se correlacionar a morbimortalidade pós-operatória. Naquela circunstância, foram definidos critérios com variáveis que enquadrassem 20% dos enxertos com pior função, resultando nos seguintes

achados: bilirrubina total >10mg/mL e/ou TP >17 segundos e/ou presença de encefalopatia hepática. Observou-se que pacientes com tais alterações permaneciam maior período hospitalizados e internados em unidade de terapia intensiva (UTI), além de se evidenciar pior sobrevida do enxerto em 3 anos (González et al. 1994; Deschenes et al. 1998).

Esforços subsequentes em se criar sistemas de definição para o funcionamento inicial do enxerto esbarraram em imperfeições que desencorajaram seu uso, tais como: difícil aplicabilidade no dia-a-dia (mensuração do débito de produção de bile, uso de biomarcadores ou tecnologias indisponíveis em muitos centros); dependência da falta de resposta na aplicação de terapêuticas incertas (como suporte transfusional com plasma fresco congelado); ausência de correlação com sobrevida do paciente (Heise et al. 2003).

Em 2010, Olthoff e colaboradores, da Universidade da Pensilvânia – EUA, revisaram em estudo multicêntrico a definição de DPE sugerida por Deschênes et al., buscando com isso estabelecer critérios mais precisos, com dados que contemplassem lesão hepatocelular, colestase e coagulopatia na era MELD, e que fosse de fácil aferição (Olthoff et al. 2010). A necessidade de se definir DPE enquanto novo desfecho clínico relevante, alternativo à mortalidade e ao retransplante, objetivava facilitar o estudo dos mecanismos de lesão associados à função do enxerto. Dessa forma, foi proposta a utilização de três variáveis: (1) nível sérico de bilirrubina total > 10mg/dL e/ou (2) INR > 1,6 (aferidos no sétimo dia de pós-operatório) e/ou (3) nível de aminotransferases > 2000 UI/L (aferidos em qualquer momento nos primeiros sete dias de pós-operatório – 7PO). A capacidade de discriminar mortalidade e perda do enxerto em fase precoce foi definida, *a priori*, como no máximo 180 dias, de modo a dar enfoque aos efeitos da função inicial, minimizando a contribuição de questões técnicas ou recorrência da doença hepática original, e os resultados encontrados foram que, dos transplantados que

evoluíram com DPE, 26,1% perderam o enxerto com $RR = 7,4$ ($p < 0,001$) e AUC de 0,75. Apesar de não ser possível graduar o risco, entre aqueles que não preencheram nenhuma das variáveis para DPE, a mortalidade em 6 meses foi de apenas 1,8%.

Um novo modelo de definição, mais recente, surgiu com o MEAF (sigla da língua inglesa para *Model for the quantitative assessment of early allograft function*) criado para suprir a suposta arbitrariedade dos valores bioquímicos incorporados até então, inclusive no critério proposto por Olthoff e colaboradores (Pareja et al. 2015). A partir de análise multivariada, construiu-se um nomograma com os valores máximos de alanina aminotransferase (ALT) e INR durante os primeiros 3 dias de pós-operatório e de bilirrubina total do terceiro dia, transpondo a limitação dos valores de corte fixos das outras definições. Observou-se que, para cada ponto no score, havia um aumento de 2,66 na razão de risco para perda do enxerto, sendo este, o desfecho de 31% daqueles com $MEAF > 8$. Apesar de se mostrar uma ferramenta mais precoce e acurada, ainda não teve seu uso difundido.

O aprimoramento da técnica cirúrgica e do cuidado intensivo pós-operatório associado ao forte desbalanço entre oferta e demanda de órgãos, têm estimulado as equipes de transplantes a aceitarem enxertos com critérios expandidos e mesmo receptores em situações de maior gravidade. Nesse cenário, aumenta a necessidade em se identificar as disfunções em fase precoce, sejam elas primárias ou secundárias, permitindo suporte ativo e decisões terapêuticas antecipadas. A avaliação precoce da função do enxerto, aplicada de maneira simples, prática e acurada, torna-se especialmente premente, de modo a se identificar beneficiários de listagem em situação prioritária para retransplante, além de antecipar eventuais complicações clínicas.

1.3 IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO PRECOCE DA DPE

A DPE se associa a pior prognóstico global pós-transplante, além de maior tempo em ventilação mecânica, incidência de insuficiência renal aguda com necessidade de hemodiálise, tempo de internação hospitalar e chance de perda do enxerto em um ano (Hudcova et al. 2017). Dessa forma, frente aos mínimos sinais de disfunção, deve-se sistematicamente investigar causas secundárias (vasculares, bloqueio de efluxo e síndrome compartimental abdominal) e considerar reabordagem cirúrgica diagnóstica precoce, quando pertinente.

São citadas algumas abordagens terapêuticas específicas para manejo da disfunção, tais como a utilização de n-acetil-cisteína, epoprostenol, prostaglandinas ou mesmo óxido nítrico. No entanto, todas falharam em aumentar a sobrevida do enxerto. Assim sendo, a estratégia de suporte e vigilância de complicações orgânicas seria a única medida aplicável, objetivando-se a compensação clínica do paciente (Kok et al. 2019). Em última instância, prossegue-se ao preparo do paciente para retransplante, com listagem em situação de pontuação especial e priorização, considerando-se, inclusive, a retirada do enxerto em caso de síndrome do fígado tóxico (na evidência de colapso cardiopulmonar catastrófico) enquanto se aguarda o novo transplante.

Apesar de um retransplante representar significativa queda da sobrevida em um ano para até 50%, o potencial ganho de sobrevida frente à chance de óbito iminente no contexto de NFP o torna uma opção necessária (Uemura et al. 2007).

1.4 FERRAMENTAS DE VIGILÂNCIA DO ENXERTO HEPÁTICO

A importância da avaliação sistemática da função do enxerto se reflete no diagnóstico precoce de complicações que levem à sua perda, permitindo, como já mencionado, tomar condutas de resolutividade ou retransplante em tempo hábil, antes que haja deterioração clínica irreversível. A avaliação clínica à beira-leito é fundamental, devendo-se monitorar os sinais de bom funcionamento do enxerto e realizar busca ativa de manifestações de insuficiência hepática. Mesmo nos cenários em que se observa boa evolução (como adequado retorno à temperatura corporal fisiológica, resolução da acidose metabólica, recuperação do tônus vascular sistêmico, produção de bile e despertar do paciente) o processo de disfunção pode já estar ocorrendo de maneira subclínica, explicitando-se apenas tardiamente.

A avaliação laboratorial de dados usuais que reflitam grau de inflamação ou lesão hepatocelular (como alanina aminotransferase – ALT e aspartato aminotransferase – AST) e colestase (como fosfatase alcalina – FA e gama glutamil transferase – γ GT) é importante porém insuficiente, devendo ser complementada por variáveis de função, sejam elas específicas do fígado (como bilirrubina total, INR, fator V, glicemia, fibrinogênio e amônia arterial), sejam elas relacionadas a outros órgãos e sistemas (como lactato, desidrogenase láctica e pH) (Pareja et al. 2015; Bertacco et al. 2019). Dosagens seriadas de seus níveis permitem um monitoramento da “acomodação” dinâmica e neofisiológica do enxerto, podendo-se com isso reconhecer precocemente o desenvolvimento de DPE. O monitoramento do fluxo biliar pós-operatório, outrora rotineiro, deixou de ser utilizado pelo risco de infecção associado aos drenos biliares externos (Kok et al. 2019). Não existe, assim, uma referência de marcador clínico ou

bioquímico específico que se correlacione ao funcionamento do órgão de maneira simples, direta, acurada e precoce.

O lactato, resultado de um balanço dinâmico entre produção e depuração, é predominantemente metabolizado pelo fígado e pode ter níveis elevados no plasma em caso de disfunção do órgão, apesar de inespecífico. Golse et al. observaram que níveis de lactato $\geq 40\text{mg/dL}$ ao final da cirurgia (antes da sutura da parede abdominal), foram preditores de NFP (OR 14,44; $p = 0,02$) e morte em 90 dias, especialmente se associados ao BAR score (Golse et al. 2019). Sua capacidade de depuração também parece refletir adequado funcionamento do órgão. Pacientes com taxas de depuração de lactato após 6 horas de reperfusão inferiores a 24,8% também apresentam maior desenvolvimento de DPE (OR 11,89; AUC 0,828), assim como mortalidade hospitalar e em 6 meses (Kim et al. 2017).

Uma medida mais específica veio da análise do valor prognóstico do MELD (uma variável de uso corriqueiro e disseminado) calculado no pós-operatório. Observou-se que um valor acima de 18,9 obtido no quinto dia (AUC 0,812; $p < 0,001$) foi preditor de perda de enxerto e morte em 90 dias (Wagener et al. 2013).

Outra ferramenta complementar algo mais sofisticada é a taxa de eliminação plasmática do verde de indocianina. Trata-se de um composto hidrossolúvel com grande distribuição plasmática e eliminação hepatobiliar em sua forma íntegra, sem sofrer metabolização, tampouco recirculação entero-hepática. Nos casos de adequado funcionamento do enxerto, as mensurações a partir da admissão em UTI até o sétimo pós-operatório demonstram curva com valores ascendentes, refletindo rápida recuperação do fígado. Por outro lado, complicações como DPE, trombose de artéria hepática, rejeição e infecção incorrem em curva com ascensão lenta ou ausente dos valores aferidos (Levesque et al. 2009; Olmedilla et al. 2009, 2016). Seu uso à beira-leito, em pacientes

críticos, pode ser prejudicado na vigência de instabilidade hemodinâmica (com consequente alteração de fluxo sanguíneo e perfusão do enxerto) e colestase, comprometendo a especificidade e valor preditivo positivo (VPP) do método (Janssen et al. 2010).

O LiMax (sigla da língua inglesa para *Liver Maximal Function Capacity*) é um teste de avaliação dinâmica da função hepática que consiste na infusão endovenosa da ^{13}C -Metacetina, um composto metabolizado exclusivamente pelo fígado através do citocromo P450 1A2 que, ao ser excretado por via respiratória ligada ao O_2 ($^{13}\text{CO}_2$), pode ser aferido e ter seus valores correlacionados à capacidade metabólica do fígado (Stockmann et al. 2010). Sua aplicação pós-transplante permite uma definição quantitativa de disfunção, sendo possível dividir os pacientes entre aqueles com NFP (LiMax $< 60\mu\text{g/Kg/h}$) e IPF (LiMax entre 60 e $120\mu\text{g/Kg/h}$), sendo preditor de sobrevida do enxerto e reoperação (Stockmann et al. 2010; Lock et al. 2011). Assim como o verde de indocianina apresenta como limitação a baixa disponibilidade para uso rotineiro em vista da logística envolvida na aferição do ar expirado e prática exigida.

Os exames de imagem seccionais, como ultrassonografia com Doppler, tomografia e ressonância magnética são mais utilizados para o diagnóstico de complicações específicas e/ou identificar causas de disfunção secundária, como trombose de artéria hepática ou veia porta, obstruções e fístulas biliares. Não existe, contudo, características específicas da DPE que possam ser identificadas por esses métodos.

A biópsia hepática, seja ela realizada protocolarmente nas diversas fases do transplante, seja sob demanda, é por muitos considerada o padrão-ouro no acompanhamento do enxerto e no reconhecimento de disfunções, sejam elas primárias ou secundárias. Por meio dela, é possível definir a representação e aspectos histológicos relacionados aos graus de LIR, esteatose, rejeição, recorrência da doença de base,

distinção etiológica, reconhecimento de fibrose, entre outras (Sebagh et al. 2012b). Entretanto, fatores como variabilidade intra e interobservador, erros de amostragem (calcula-se que a representatividade do órgão gire em torno de 1/50.000 do volume total do órgão dadas as dimensões do fragmento e variabilidade de tratos portais), morbidade (0,3 a 0,6%) e até mortalidade (0,05%) se destacam como pontos negativos relevantes na sua realização (Sebagh et al. 2012a; Bruno et al. 2016), haja vista que, no contexto de pós-operatório precoce, em que diversos fatores entram em cena – como coagulopatia, plaquetopenia, disfunção renal e ascite – métodos diagnósticos poupadores de biópsia se tornam mais atraentes.

1.5 A ELASTOGRAFIA

A elasticidade de um material representa sua tendência a retornar ao tamanho e/ou forma (distorção) originais, após ser submetido a força ou tensão deformantes. A elastografia, por sua vez, é a técnica que forma imagem a partir de e/ou quantifica as propriedades elásticas de tecidos biológicos. Ela é a resultante das condições físicas locais envolvendo organização tecidual, alterações fisiológicas e patológicas (inflamação, edema e fibrose) e se baseia em pressupostos que envolvem a natureza viscoelástica do tecido, sua homogeneidade e sua incompressibilidade (Babu et al. 2016). Estudos da elasticidade tecidual remontam à década de 50, ocasião em que se avaliou tais propriedades no tecido cutâneo. Uma de suas primeiras aplicações em hepatologia ocorreu no início da década de 80 por um grupo francês estudando lesões tumorais hepáticas (Eisenscher et al. 1983). Durante muitos anos, porém, sua exploração se deu no âmbito qualitativo, tendo as determinações quantitativas se desenvolvido, nesta especialidade, apenas nos últimos 20 anos.

A base da técnica está na avaliação da resposta a um estímulo mecânico dinâmico que consiste na aplicação de estímulos variáveis no tempo, resultando em ondas de vibração que se propagam profunda e internamente nos tecidos, podendo ser então aferidas (Gennisson et al. 2013; Bruno et al. 2016). A modalidade pioneira e estabelecida pelo tempo é representada pela Elastografia Transitória (ET) unidimensional (FibroScan®, Echosens, Paris, França).

Nela se utiliza um aparelho específico dedicado, com transdutor construído em torno de um eixo vibratório em que se avalia a rigidez hepática por meio da geração de uma onda de vibração (deformação elástica) de baixa frequência e média amplitude com concomitante aferição de sua velocidade de propagação, que por sua vez se correlaciona proporcional e diretamente com a rigidez do tecido (Inoue et al. 2009; EASL-ALEH et al. 2015). Os disparos são dados pelo operador com transdutor especial emitindo pulsos a partir do lado externo do corpo, após escolher uma região cilíndrica de 1x4cm no órgão, distando 25 a 65mm da pele, baseando-se em uma imagem de tempo-movimento exibida na tela. Esse método apresenta adequada reprodutibilidade, pequena variação interobservador e pode ser aplicado por profissionais não médicos (Gennisson et al. 2013; Babu et al. 2016).

Outras técnicas têm sido progressivamente empregadas, especialmente as baseadas em ultrassom como *shear wave elastography* (SWE ou elastografia por onda de cisalhamento) supersônica, 2D-SWE e elastografia por ressonância magnética. Dentre elas, as que se utilizam do princípio de ondas de deformação de ponto (ou ondas de cisalhamento) têm tido aplicação crescente, como descrito a seguir.

1.5.1 A TÉCNICA DE PSWE

A pSWE/ARFI® (da língua inglesa *Acoustic radiation force impulse*) consiste em técnica de pSWE (da língua inglesa *punctual shear wave elastography* ou elastografia por onda de cisalhamento pontual, em tradução livre) em que a onda estimuladora do tecido é gerada “internamente” (ao contrário da ET), projetada sobre uma região de interesse intraparenquimatosa (da língua inglesa *region of interest* – ROI) com tamanho específico (entre 0,5 x 0,4cm a 1 x 0,5cm), delimitada à critério do operador (por convenção a cerca de 3 a 5cm da pele, sendo o alcance máximo de 8cm), utilizando uma imagem convencional ultrassonográfica bidimensional (baseada na heterogeneidade da impedância acústica), em modo B e escala de cinza (Nightingale 2011; Bruno et al. 2016). Pulsos acústicos de curta duração e alta intensidade (ou pulsos ultrassonográficos) emitidos pelo mesmo transdutor estimulam mecanicamente o tecido. Tais estímulos propagam ondas de deformação e geram deslocamentos tissulares localizados, resultando em uma onda de cisalhamento transversal, cuja velocidade de propagação a partir – ou através – da ROI pode ser aferida. Tanto o pulso de alta energia quanto o pulso de ultrassom convencional são gerados pelo mesmo transdutor ultrassonográfico, sendo seus resultados expressos em metros por segundo (m/s), podendo ser convertidos em kilopascal (kPa) – Figura 1 (Crespo et al. 2012). O software é incluso em aparelho de ultrassonografia o que permite um exame guiado em tempo real, com livre movimentação da ROI, situação particularmente interessante de modo a se assegurar que a área de aferição não sofra interferência de estruturas interpostas e que não interessem ao examinador. É validada como ferramenta segura, com pulsos acústicos de baixa energia e similares aos emitidos por transdutores ultrassonográficos convencionais

Figura 1 - Imagens demonstrativas da tecnologia utilizada pela pSWE/ARFI®

A) aparelho em que o software ARFI® é implementado; B) tela do operador com os resultados das medidas – média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil; C) representação da física envolvida na pSWE, com o princípio de medida do sistema “Virtual Touch Tissue Quantification Imaging”

Assim como com a ET, diversas metanálises comprovam sua acurácia diagnóstica no estadiamento da fibrose em hepatopatias crônicas de variadas etiologias

(Friedrich-Rust et al. 2008, 2012; Ying et al. 2012; Bota et al. 2013a; Nierhoff et al. 2013; Liu et al. 2015; Hu et al. 2017). Sua validação, apesar de em menor escala, também já abrange a avaliação de fibrose em enxertos hepáticos transplantados (Adebajo et al. 2012; Wildner et al. 2014; Schmillevitch et al. 2016). Por ser uma tecnologia com aplicação mais recente neste campo, o pSWE/ARFI® tem sido comparado à ET, sendo que os estudos demonstram não inferioridade entre suas acurácias e uma taxa de medidas malsucedidas significativamente menor com o primeiro (Crespo et al. 2012; Bota et al. 2013a). Além disso, traz a vantagem da escolha do posicionamento da ROI em dois planos, tornando-o menos sensível a interferências dadas por líquido ascítico, obesidade, edema de parede abdominal ou outros “obstáculos” no trajeto do pulso acústico, situações estas muito frequentes no pós-operatório imediato do transplante hepático.

1.5.2 VERSATILIDADE DA PSWE

A primeira grande vantagem do seu uso se dá pela incorporação da tecnologia em aparelhos de ultrassonografia convencionais, possibilitando realizar as medidas logo após o exame morfológico e de Doppler do órgão, resultando assim, em técnica fácil, rápida e indolor, com resultados de cada medida expressos na tela em poucos segundos (Frulio and Trillaud 2013). Apresenta excelente reprodutibilidade intra (ICC de 0,84 a 0,9; da língua inglesa *intra-class correlation coefficient*) e interoperador (ICC = 0,81), além de taxa de falha menor que da ET (2,9% vs 6,4%, $p < 0,001$) (Bota et al. 2012, 2013a; EASL-ALEH et al. 2015). Além disso, permite controle visual do local (e consequentemente da profundidade) da mensuração, possibilitando, diferentemente da ET, fugir de estruturas vasculares (ou outras interferentes como abscessos, canais biliares dilatados, coleções líquidas e hematomas), escolher regiões específicas de interesse

(como áreas de esteatose focal e nódulos), correlacionar a elasticidade com a arquitetura tecidual identificada (como área de necrose, esteatose), além de estudar diferentes lobos hepáticos.

Em uma avaliação do desempenho entre pSWE/ARFI®, ET e marcadores de fibrose em 175 pacientes (sendo 87 transplantados), Crespo e colaboradores concluíram que o pSWE/ARFI® é tão efetivo quanto as demais técnicas na avaliação de fibrose e que sua inclusão em aparelhos de USG poderiam facilitar sua incorporação na prática clínica (Crespo et al. 2012).

Fatores que habitualmente podem interferir nas aferições de ET como índice de massa corpórea (IMC) do paciente, presença de ascite, espaços intercostais estreitos e medidas (inadvertidas) no lobo esquerdo são facilmente sobrepostas pelo pSWE/ARFI® pela possibilidade de escolha da localização precisa para análise (EASL-ALEH et al. 2015; Babu et al. 2016; Bruno et al. 2016).

1.5.3 APLICAÇÕES NA HEPATOLOGIA

Tendo como plausibilidade biológica as alterações físicas tissulares presentes em diversas condições patológicas (aumento do conteúdo de água por edema, enrijecimento por depósitos de fibras colágenas ou substâncias amiloides, infiltrados gordurosos e etc.), desde cedo presumiu-se inúmeras aplicabilidades para a elastografia, já que as técnicas convencionais de imagem eram insuficientes no provimento de algumas informações (Frulio and Trillaud 2013; EASL-ALEH et al. 2015; Babu et al. 2016).

Presumindo uma proporcionalidade direta entre ocorrência de fibrose hepática e perda de elasticidade tissular, uma das primeiras aplicações se deu, já há quase duas décadas, no estadiamento das hepatopatias crônicas (Sandrin et al. 2003). A fibrose

hepática é a via final comum a uma série de hepatites crônicas de diversas etiologias. A hepatite pelo vírus C, por ser doença de distribuição mundial ubíqua de alta prevalência e possuir estadiamento anatomopatológico bem definido pelo METAVIR, além de experimentar explosão de investimentos em pesquisa focada no tratamento farmacológico, tornou-se objeto atraente dos estudos iniciais de elastografia sendo provavelmente, hoje, a etiologia mais explorada com o método (Frulio and Trillaud 2013). Na sequência, extrapolou-se a análise para demais etiologias, sejam virais (hepatite B, coinfeção com HIV), autoimunes (hepatite autoimune), biliares (colangite biliar primária), metabólicas (especialmente NASH), induzidas por drogas e diversas outras, surgindo estudos multicêntricos e metanálises demonstrando acurácia acima de 70% na capacidade de diferenciação dos diversos graus de fibrose, já sendo até considerado superior à biópsia hepática por alguns, em vista de sua maior representatividade em termos de área de parênquima hepático avaliado (Corpechot et al. 2006; Balbir-Gurman et al. 2012; Friedrich-Rust et al. 2012; Sporea et al. 2012; Bota et al. 2013a). Tais achados têm estimulado uma enorme difusão do uso da elastografia mundo afora, especialmente no auxílio à tomada de decisão terapêutica nos contextos clínicos em que o dado exclusivo referente ao grau de fibrose é suficiente, poupando o paciente de um procedimento invasivo.

Vale citar, apesar disso, que alguns fatores podem interferir nos valores aferidos, já que a fibrose não é a única alteração histológica presente no órgão, concorrendo com inúmeras variáveis no impacto sobre a rigidez tissular. Portanto, há de se ter bastante rigor na padronização das medidas e na interpretação do exame, especialmente quando se busca resposta quanto a uma única alteração isoladamente (Millonig et al. 2008, 2010; Arena et al. 2013; Bota et al. 2013b; Popescu et al. 2013). Alguns exemplos de fatores que podem interferir nas medidas de elastografia são:

- Níveis séricos de aminotransferases (ALT maior que cinco vezes o limite superior da normalidade) e atividade necroinflamatória (especialmente a aguda, apesar da crônica também pode influenciar);
- Colestase extra-hepática (obstrução de via biliar);
- Insuficiência cardíaca congestiva ou outras causas de congestão hepática passiva (congestão por aumento de pressão venosa central);
- Ingestão contínua excessiva de álcool;
- Ingestão de alimentos nas 2 horas anteriores ao exame, resultando em hiperfluxo portal fisiológico (em contexto de fibrose, pode aumentar o valor das medidas em até 30%, porém parece ter mínimo ou nenhum efeito na avaliação de fígados normais).

A utilização da elastografia tem transcendido a correspondência entre radiologia e patologia relacionada ao grau de fibrose (por si só já de enorme relevância), tendo despontado, mais recentemente, como preditor independente de desfechos clínicos e consequências associadas à hepatopatia crônica, como desenvolvimento de carcinoma hepatocelular e complicações da hipertensão portal (como ocorrência de sangramento de varizes esofágicas, encefalopatia hepática, síndrome hepatorrenal e mesmo peritonite bacteriana espontânea) (Nacif 2014; de Franchis 2015; EASL-ALEH 2015; Park et al. 2015; Babu et al. 2016).

1.5.4 APLICAÇÕES NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Aferir uma variável isolada no pós-transplante é um desafio, em vista dos inúmeros epifenômenos e cofatores agindo sobre o enxerto, a exemplo dos interferentes supracitados. O postulado de Yeh e colaboradores estabelece que “tecidos biológicos são

materiais compostos, sendo difícil a separação da influência de cada componente do tecido no total das estimativas modulares”, expondo uma potencial fragilidade em se buscar um único dado por métodos indiretos (por exemplo, fibrose) dentre tantas outras alterações anatomopatológicas que, em conjunto, tornariam as aferições menos previsíveis e reprodutíveis (Yeh et al. 2002; Castera et al. 2010). De fato, diversos autores identificaram que, na presença de atividade inflamatória intensa (como hepatites agudas virais, hepatite autoimune em atividade, aumento de aminotransferases acima de cinco vezes o limite da normalidade e rejeição) pode haver um efeito imediato de aumento, de maneira desproporcional e aleatória, nas medidas elastográficas (Arena et al. 2008; Sagir et al. 2008; Yoon et al. 2012; Bota et al. 2013a; Corpechot et al. 2013). Em contexto de pós-transplante é de se esperar uma miríade de alterações que se somam, diferentemente do cenário das hepatopatias crônicas (principalmente as virais), que têm evolução relativamente previsível. Deve-se ter em mente todos os interferentes para um resultado fidedigno (como ocorrência de rejeição, lesão induzida por droga, obstrução biliar, infecções e alterações de fluxo), exigindo que tais fatores sejam excluídos por meio de propedêutica prévia, como Doppler arterial e venoso, colangiorressonância, dentre outros. A biópsia hepática, em contexto de investigação de alterações laboratoriais, torna-se potencialmente mais elucidativa pela riqueza de informações e possíveis diagnósticos diferenciais agregados.

Esperando-se uma dificuldade dessa natureza na aplicação do método, o foco inicial da elastografia se deu na fase tardia do transplante (após os seis primeiros meses), avaliando-se a recorrência das hepatopatias de base anteriores ao procedimento. Um dos primeiros alvos foi a recorrência da hepatite C, particularmente suas formas rapidamente progressivas e fibrosante. Barrault e colaboradores comprovaram a validade da ET em discernir fibrose inicial ($<F2$) de avançada ($\geq F2$) em transplantados com ou sem Hepatite

C, independente do grau de atividade inflamatória, a partir dos seis meses de transplante assim como outros autores identificaram a capacidade discriminativa entre instalação rápida e lenta de fibrose na recorrência de hepatopatia viral, seja por meio da ET ou outras técnicas, incluindo-se o pSWE/ARFI® (Carrion et al. 2010; Barrault et al. 2013; Liao et al. 2014; Schmillevitch et al. 2016).

Em vista do grande volume de pacientes com recorrência de vírus C pós-transplante e a confirmação do desempenho da elastografia nesses pacientes, estendeu-se o uso da técnica para outras variáveis além da fibrose, encontrando-se correlação com atividade necroinflamatória, colestase ou mesmo ocorrência de hepatite autoimune *de novo* o que também já foi validado com o uso do pSWE/ARFI® (Rigamonti et al. 2008; Wildner et al. 2014). Uma forma de aplicar essa correlação é utilizando-a como triagem nas suspeitas diagnósticas que extrapolam a fibrose (como hepatite crônica idiopática, esteato-hepatite, rejeição celular aguda tardia, colangite e recorrência de hepatite autoimune ou doença colestática), estabelecendo-se valores de corte a partir dos quais a biópsia hepática confirmatória e discriminativa estaria indicada (Rigamonti et al. 2012). Outro achado bastante útil e ainda sob delineamento de seu posicionamento na tomada de decisão clínica se refere à sua capacidade de detecção de rejeição, bem como correlação com seus graus, como distinção entre as formas leve e moderada/grave (Inoue et al. 2009; Crespo et al. 2012; Rigamonti et al. 2012; Nacif et al. 2020).

Cada vez mais os valores de rigidez hepática têm sido correlacionados não somente aos achados histológicos, mas também aos desfechos clínicos, particularmente àqueles relacionados às consequências diretas da síndrome de hipertensão portal. Nesse contexto, Crespo et al conseguiram estabelecer valor de corte à ET que predissessem ocorrência de descompensação relacionada à hipertensão portal, bem como redução da sobrevida do enxerto no contexto de recorrência de hepatite C após um ano de transplante

(Crespo et al. 2014). Pfeiffenberger e colaboradores da Universidade de Heidelberg avaliaram uma coorte retrospectiva de 137 receptores de transplante que realizaram ET após 3 meses do procedimento, identificando correlação entre maiores valores de medidas de rigidez hepática (MRH) a aumento de enzimas (AST, gGT e bilirrubinas), representando um fator preditivo independente em análise multivariada de sobrevida livre de retransplante (OR 1,08) (Pfeiffenberger et al. 2019).

Na fase pré-transplante em que inúmeras variáveis devem ser levadas em conta na decisão do aceite do órgão a ser captado, a elastografia pode auxiliar na identificação de doadores com hepatopatia crônica ou elevado grau de esteatose, já que os critérios atuais de pré-seleção e os exames protocolares muitas vezes são insuficientes na identificação de enxertos de alto risco. De fato, análise piloto pré-alocação de potenciais doadores com morte cerebral mostrou viabilidade do exame a beira leito, mostrando potencial complementar de seus resultados na decisão do cirurgião (Pichon et al. 2011).

1.5.5 APLICAÇÕES NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO

A aplicação no período perioperatório conta com poucos estudos, sendo sua maioria proveniente da literatura oriental, envolvendo pacientes receptores de enxertos parciais intervivos, muitas vezes comparando a evolução das medidas pré-hepatectomia no doador e pós-transplante no receptor (Inoue et al. 2009; Lee et al. 2013; Ijichi et al. 2014; Bayramov et al. 2019).

Inoue e colaboradores da Universidade de Tóquio, conduziram estudo com ET objetivando validação e viabilidade do uso do método no transplante intervivos, nos momentos pré-hepatectomia (do doador) e pós-transplante. Estudaram 24 receptores de enxertos parciais (lobo direito) com boa taxa de sucesso, porém grande variabilidade

interquartil (até 81,8% das medidas). Havia grande aumento nos valores das MRH no pós-transplante comparado com o pré-hepatectomia do doador, que se mantinham elevadas até o 5PO, quando descendiam e convergiam sem diferença estatística. Exceção se fez para o grupo que desenvolveu complicações, tendo em vista que apresentaram aumento sustentado na rigidez do 4PO em diante, por vezes com pico de elevação súbito das medidas, especialmente perante disfunções secundárias como rejeição celular aguda (3/3), sepse (1/2) e trombose de artéria hepática (1/1). Há relato de certa dificuldade técnica relacionada ao procedimento atribuída ao próprio perfil dos pacientes e aparelho em modo A, incorrendo em muitos artefatos (Inoue et al. 2009).

Lee e colaboradores da Universidade de Yonsei na Coreia do Sul avaliaram medidas de ET em 48 receptores de enxertos parciais em intervivos após sete dias do procedimento, observando maiores valores de MRH naqueles com bilirrubinas totais, INR e MELD pré-transplante mais elevados, assim como naqueles com maiores taxas de bilirrubinas totais durante a primeira semana de pós-procedimento. Este trabalho porém, contou com sérios problemas metodológicos (Lee et al. 2013).

Ijicji e colaboradores da Universidade de Fukuoka no Japão aplicaram o princípio da pSWE/ARFI® no pós-operatório precoce em 20 receptores de enxertos parciais intervivos. Observaram que a medida pré-hepatectomia no doador partia de um valor normal ($1,21 \pm 0,03\text{m/s}$), sofrendo um aumento importante logo no 1PO do receptor (estimado $> 1,5\text{m/s}$), sem diferença entre lobos esquerdo e direito. Aqueles com medidas mais elevadas permaneciam maior tempo internados em UTI ($6,6 \pm 1,0$ dias), sem impacto em sobrevida do enxerto (Ijichi et al. 2014).

Há de se ter em mente, entretanto, que todos os estudos envolveram transplante intervivos que tem a particularidade da síndrome *small-for-size*, um subtipo específico de disfunção secundária do enxerto associada à desproporção do órgão para o peso do

paciente, incorrendo em hiperfluxo portal e congestão hepática na ausência de distúrbios de drenagem. É possível que os valores de elastografia nesse contexto não possam ser extrapolados para os enxertos inteiros.

1.6 LACUNA DO CONHECIMENTO E HIPÓTESE

Apesar de haver estudos observacionais exploratórios da elastografia no pós-transplante precoce, não há aplicação descrita da pSWE/ARFI® com o objetivo de se avaliar ocorrência de DPE e seu impacto na sobrevida do enxerto. No período pós-operatório de transplante, ocorrem diversos eventos no fígado transplantado que incluem edema, congestão, lesão de preservação, hipóxia, necrose hepatocelular, entre outras. Por uma perspectiva teórica, poderiam contribuir para a ocorrência da disfunção do enxerto. Em que pese a fibrose (principal componente identificado pela elastografia) estar geralmente ausente no fígado recém-transplantado, as demais alterações poderiam ser capturadas pela elastografia e estratificadas segundo sua gravidade. Formulamos a hipótese que a elastografia hepática poderia, deste modo, predizer desfechos no pós-operatório, em particular a ocorrência de DPE. Outros desfechos como outras complicações e necessidade de retransplante poderiam igualmente ser identificados.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo primário do trabalho foi avaliar o comportamento da elastografia hepática por pSWE/ARFI® nos primeiros sete dias de pós-operatório de transplante de fígado e seu desempenho como método diagnóstico de disfunção primária do enxerto (DPE). Como objetivos secundários foram avaliados o desempenho desse método como preditor de perda precoce do enxerto em 6 meses em comparação a outros preditores, bem como sua correlação com ocorrência de complicações pós-operatórias e tempo de internação hospitalar e em UTI.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo: pacientes maiores de 18 anos, receptores de transplante hepático no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e que foram admitidos na UTI da Gastroenterologia, durante o período de agosto de 2016 a agosto de 2018.

Todos os pacientes tiveram acompanhamento clínico, seja hospitalar ou ambulatorial, pelos 12 meses que se seguiram ao transplante.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Menores de 18 anos de idade
- Recusa a participação no estudo
- Dificuldade técnica para realização do exame (falta de janela acústica adequada)

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq, HC- FMUSP – Parecer 1.455.59 | CAAE 51780215.3.0000.0068 – vide APÊNDICE I) e Plataforma Brasil, sendo respeitadas as normas de conduta e os princípios éticos, segundo a Declaração de Helsinque (1975) – 6a revisão, realizada na 59a Assembleia Médica Mundial, em Seul, Coreia do Sul, em outubro de 2008.

Todos os participantes (ou seus responsáveis legais no caso de incapacidade ou impossibilidade) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aplicados pelo próprio pesquisador ou membros da equipe de transplante, no momento da convocação para o transplante ou quando de sua chegada à UTI. (Vide APÊNDICE II)

O presente estudo não agregou aumento da morbidade, uma vez que se trata de exame não invasivo realizado à beira leito, aproveitando o jejum fisiológico do paciente, sem mobilização, exigindo mínima exposição do local a ser examinado.

3.4 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo clínico prospectivo e observacional, de acurácia diagnóstica, visando avaliar a acurácia da elastografia por pSWE/ARFI® para o diagnóstico de disfunção primária do enxerto, conforme a última atualização da metodologia STARD de estudos diagnósticos / prognósticos (Bossuyt et al. 2015).

3.5 PROCEDIMENTOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO

A coleta de dados dos pacientes foi realizada em tempo real, via folha de prescrição e/ou prontuário médico e transcritos na plataforma RedCap®. As seguintes variáveis foram levantadas:

- Dados demográficos e variáveis gerais do receptor doador, enxerto e período perioperatório (incluindo complicações);
- Variáveis laboratoriais pré-transplante, incluindo-se aquelas para cálculo do MELD fisiológico conforme trabalho original (Malinchoc et al. 2000);

- Variáveis de criticidade pré-transplante (necessidade de hospitalização, terapia renal substitutiva, ventilação mecânica e droga vasoativa);
- Variáveis pré-alocação para cálculo de escores preditores: DRI, SOFT, D-MELD e BAR (Feng et al. 2006; Rana et al. 2008; Halldorson et al. 2009; Dutkowski et al. 2011);
- Variáveis pós-operatórias para cálculo de escores preditores: MELD do quinto dia e MEAF (Wagener et al. 2013; Pareja et al. 2015);
- Níveis séricos de lactato: valor máximo do intraoperatório, ao final da cirurgia e após 6 horas da reperfusão (arterial, em mg/dL), caso disponíveis;
- Impressão do cirurgião quanto ao aspecto macroscópico do órgão pós-reperfusão;
- Diagnóstico de rejeição celular aguda: suspeita clínica confirmada por biópsia hepática e classificada de acordo com relatório anatomopatológico compatível com os critérios do BANF (Ormonde et al. 1999);
- Diagnóstico de complicações biliares: desenvolvimento de fístulas e/ou estenoses da anastomose da via biliar;
- Número e motivo de reabordagens cirúrgicas;
- Número e motivo de retransplantes.

Dois grupos de variáveis foram coletados com intuito de qualificar a amostra e determinar a confiabilidade do exame de pSWE/ARFI® frente às possíveis interferentes:

- Hemodinâmicas (coletadas no momento da realização da primeira medida elastográfica, ou seja, no pós-operatório imediato ou primeiro pós-operatório): uso de droga vasoativa no intraoperatório e POi; medidas de

cateter de artéria pulmonar no POi: pressão média de artéria pulmonar (PMAP), índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC), colapsabilidade da veia cava inferior

- Ultrassonografia com Doppler do enxerto (dentro de 12h da medida da elastografia do 1PO). Medidas avaliadas (A) na artéria hepática comum e ramos: índice de resistividade (IR); (B) na veia porta e ramos: velocidade de fluxo portal; (C) presença de ascite; (D) presença de hematoma ou coleção entre o órgão e parede abdominal

3.6 REALIZAÇÃO DAS MEDIDAS DE ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

Todos os exames foram realizados à beira-leito do paciente, preferencialmente no período matutino. Todos estavam em jejum mínimo de 6h (aproveitando o jejum fisiológico da noite ou a pausa de dieta enteral já prevista para banho).

O paciente foi mantido em decúbito dorsal, quando possível com braço abduzido e mantido atrás da cabeça, posicionando-se o transdutor e se aplicando leve pressão sobre a pele do espaço intercostal escolhido. Inicialmente, realizou-se ultrassonografia padrão breve em modo B com o objetivo de se identificar janela acústica e segmento hepático a ser examinado. Em seguida, deu-se início à aferição da rigidez hepática utilizando o sistema de ultrassonografia Siemens Acuson S2000, com transdutores 4V1, com limites de intervalo de medida de 0,5-4,4 m/s (Acuson, Siemens Medical Systems Co. Ltd. Erlangen, Alemanha). Tecnicamente, a ROI se focou em dois segmentos hepáticos específicos (protocolarmente nos segmentos V superior e VIII do lobo direito – onde houvesse melhor janela), evitando-se, tanto quanto possível, artefatos de movimento e veias hepáticas, além da sabida congestão causada pela obstrução da drenagem. O ângulo

de posicionamento do transdutor, para as medidas efetivas de elastografia, foi o mais próximo possível de noventa graus com a parede toracoabdominal. Evitou-se o lobo esquerdo por artefatos de movimento, proximidade com o coração e a superficialidade das medidas (que nesta região tendem a ser subcapsulares). Buscou-se idealmente medir em uma região de 3 a 5 cm de profundidade em relação à superfície cutânea e 1,5 a 3cm (mínimo de 1-2cm e máximo de 6cm) abaixo da cápsula de Glisson (idealmente com distância pele-fígado menor que 2,5cm), minimizando a influência dos batimentos cardíacos e da pressão do transdutor sobre a parede do tórax. Os “disparos” foram feitos com transdutor imóvel, paciente em apneia ou ao final de seu ciclo expiratório. Os valores foram apresentados em velocidade de onda de cisalhamento (do inglês, *shear wave velocity* – SWV) em m/s, calculando-se a mediana entre dez medidas válidas. Respeitou-se as demais recomendações do fabricante bem como da *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* de:

1. ≥ 10 medidas válidas;
2. taxa de sucesso $\geq 60\%$;
3. exclusão dos dois maiores valores extremos;
4. razão entre o intervalo interquartil das dez medidas sob a mediana menor ou igual 0,3 (do inglês *interquartile range/median velocity ratio* – IMR ou IQR/MVR $\leq 30\%$) (Castera et al. 2010; Dietrich et al. 2017).

Foram realizadas medidas diárias, a partir do POi ou 1PO, a depender do horário de admissão do paciente na UTI, por um período de 7 dias consecutivos.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo operador (o autor), com treinamento prévio de 52 exames de elastografia por pSWE/ARFI® em pacientes hepatopatas ambulatoriais, supervisionado por ultrassonografista sênior com mais de 1.000 exames de elastografia. Previamente ao início do trabalho, realizou-se estudo piloto

com sete pacientes para adequação da técnica, tendo em vista o contexto de pós-operatório precoce de transplante.

3.7 CRITÉRIOS DE DISFUNÇÃO

De acordo com Olthoff et al., a DPE é definida pela ocorrência de qualquer um dos três critérios: (1) bilirrubina total $\geq 10\text{mg/dL}$ (PO7); INR $\geq 1,6$ (PO7); ou (3) ALT ou AST $> 2.000\text{UI/mL}$ em qualquer momento nos primeiros sete dias de pós-operatório, descartadas causas secundárias evidentes ou rejeição por critério clínico ou biópsia.

Não-funcionamento primário do enxerto (NFP) é definido pela UNOS como: AST $\geq 3.000\text{ UI/L}$ associada a pelo menos uma das seguintes: RNI $\geq 2,5$ e/ou acidose representada por pH arterial $\leq 7,3$ ou pH venoso $\leq 7,25$ e/ou lactato sérico $\geq 36\text{mg/dL}$.

São consideradas disfunções secundárias: suspeita clínico-laboratorial de disfunção do enxerto, associada a algum dos seguintes eventos: trombose ou estenose significativa de artéria hepática; trombose de veia porta, tributárias ou veias supra-hepáticas; *small-for-size syndrome*; distúrbio de efluxo; estenose ou fístula de anastomose biliar; rejeição celular aguda; disfunção relacionada a choque hemodinâmico grave, sepsis ou infecção de outra natureza (como citomegalovírus).

3.8 PROCEDIMENTOS ROTINEIROS

Todos os pacientes transplantados foram necessariamente submetidos a exames laboratoriais, radiológicos e biópsias do enxerto, conforme padronização interna do serviço ou necessidade clínica à critério da equipe assistente. O presente protocolo não

interferiu na rotina do serviço. Não obstante, os resultados desses exames foram utilizados para caracterização da nossa casuística caso necessário. A rotina assistencial compreendeu coleta segundo protocolo abaixo ou julgamento clínico:

- Exames laboratoriais (colhidos rotineiramente): hemograma completo, AST, ALT, FA, gGT, bilirrubinas totais e frações, tempo de protrombina, INR, lactato arterial, excesso de bases, creatinina, proteína c reativa, nível de fator V, amônia arterial, nível sérico de tacrolimus.

- Ultrassonografia com Doppler do enxerto hepático: realizados no primeiro PO. Dados habitualmente avaliados: (A) na artéria hepática: velocidade pico sistólico (VPC); índice de resistividade (IR); aceleração sistólica inicial (ASi); tempo de aceleração (TAS); (B) na veia porta: velocidade de fluxo portal; (C) no parênquima hepático: heterogeneidade do parênquima, tamanho, borda e contornos do órgão.

- Biópsia do enxerto: realizadas por agulha de tru-cut antes e após a revascularização do enxerto, pelo cirurgião, no intraoperatório, sendo as lâminas encaminhadas para análise por patologistas experientes, especializados em patologia hepática. As principais variáveis histopatológicas avaliadas foram:

- Lesão de isquemia-reperfusão: graduada em ausente ou de graus 1 a 4 conforme padronização do Departamento de Patologia.

Grau 0	Ausência de qualquer sinal de LIR
Grau 1	Permeação sinusoidal por neutrófilos, acúmulos de fibrina Ausência de lesão hepatocelular
Grau 2	Esteatose macro ou microvesicular grau 2 (<50%) Retração / tumefação citoplasmática focais (corpos apoptóticos)
Grau 3	Esteatose macro ou microvesicular grau 3 (>50%) Necrose hepatocelular zonal
Grau 4	Necrose confluyente Hemorragia sinusoidal

- Presença ou ausência de fibrose
- Grau de esteatose: $\leq 30\%$ ou $> 30\%$.

3.9 DEFINIÇÃO DE DESFECHOS

- Primários
 - DPE pelos critérios de Olthoff (Olthoff et al. 2010)
- Secundários
 - Perda precoce do enxerto: retransplante ou óbito do paciente em 180 dias
 - Outras correlações:
 - Tempo de internação hospitalar (em dias)
 - Tempo de internação em UTI (em dias)
 - Necessidade de hemodiálise (pelo menos uma sessão na mesma internação)
 - Necessidade de reabordagem cirúrgica na mesma internação
 - Desenvolvimento de rejeição aguda do enxerto (celular ou humoral)
 - Desenvolvimento de complicações biliares (fístulas ou estenoses de anastomose colédoco-coledociana ou biliodigestiva)
 - Ocorrência de LIR e seus graus (1 a 4)

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do tamanho amostral relacionado ao número de aferições pela elastografia foi baseado na sensibilidade e especificidade do método estimadas em 80%, para um intervalo de confiança (IC) de 95% (foram testados de 0,1 a 0,05), conforme demonstrado na Tabela 1. (Buderer 1996)

Tabela 1 – Cálculo do tamanho amostral

IC 95%	Sensibilidade	Especificidade	Prevalência	nSe	nSp	n
0,05	0,8	0,8	0,3	419	180	419
			0,4	314	210	314
			0,5	251	251	251
			0,6	210	314	314
			0,7	180	419	419

nSe: tamanho amostral se a sensibilidade do diagnóstico é a medida mais importante

nSp: tamanho amostral se a especificidade do diagnóstico é a medida mais importante

n: tamanho amostral se tanto sensibilidade como especificidade são igualmente importantes

Os grupos foram inicialmente divididos entre os receptores com ou sem DPE, de acordo com os critérios descritos acima. Na sequência, analisou-se aqueles que perderam o enxerto (desfecho composto de evolução para óbito ou retransplante em 180 dias) versus grupo denominado “controle” (isto é, aqueles que não perderam o enxerto), estabelecendo-se as devidas correlações. Os valores das medidas de rigidez hepática (MRH) foram apresentados em mediana e intervalo interquartil.

As variáveis quantitativas foram apresentadas por média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana (mínimo – máximo; intervalo interquartil – IQR), e as variáveis qualitativas por frequência percentual (porcentagem) e absoluta (n) para a amostra geral. As características clínicas entre os grupos foram comparadas utilizando-se o Teste do Chi-Quadrado/Fisher para variáveis categóricas e o modelo linear geral para medidas univariadas (General Linear Model / Análise de variância – GLM / ANOVA) ou Teste T para as variáveis contínuas. O tamanho do efeito foi calculado pelo teste *d* de Cohen.

Medidas de diagnóstico foram dadas por sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razões de verossimilhança positivo(a)s e negativo(a)s, calculados com pontos de corte definidos pela análise das curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) baseados na estatística J de Youden. A capacidade discriminativa (habilidade do modelo de acuradamente prever DPE ou perda precoce do enxerto) foi estabelecida analisando-

se a área sob a curva (AUC), calculadas com seus respectivos intervalos de confiança 95%. As maiores razões de verossimilhança positivas (LR+, para se fechar o diagnóstico) e menores negativas (LR-, para se excluir o diagnóstico) foram utilizadas como pontos de corte (*rule in* e *rule out*, respectivamente) para os desfechos DPE e perda precoce do enxerto. A escolha do dia a ser explorado com o *rule in* e *rule out* se deu pelo maior valor absoluto de acurácia e/ou relevância clínica da medida.

Os modelos foram submetidos a validação interna por método de reamostragem por Bootstrap (n=500) com ajuste para otimismo, como sugerido por Steyerberg et al (Steyerberg et al. 2001, 2003). As AUC de diferentes curvas ROC foram comparadas utilizando-se abordagem não-paramétrica sugerida por DeLong et al (DeLong et al. 1988).

As correlações de Pearson foram utilizadas para a análise exploratória dos dados, bem como comparação de variáveis contínuas. A regressão logística foi realizada para testar variáveis individuais da amostra tradicionalmente consideradas fatores de risco para DPE, assim como posteriormente o desempenho do instrumento pSWE/ARFI® para a predição de DPE e óbito ou retransplante frente a outros preditores (variáveis isoladas de importância clínica ou escores validados na literatura), sendo utilizado o método *Enter* ou *Backward Wald*. Os modelos foram estabelecidos pelo princípio da parcimônia, confirmados pela aderência global demonstrada pela estatística -2x verossimilhança e qui-quadrado, sendo observada a multicolinearidade das variáveis.

Aquelas variáveis que alcançaram significância estatística ou julgadas como de grande relevância clínica foram incluídas na análise multivariada com regressão de Cox para cálculo dos *odds ratios*.

Todos os testes de hipóteses realizados levaram em consideração um nível de significância de $\alpha \leq 0,05$, bicaudados e com intervalo de confiança (IC) de 95%. Utilizou-se apoio computacional dos softwares IBM SPSS® v25 (*Statistical Package for the Social*

Sciences), R Software[®] v3.5.0 – 2018 (*The R Foundation for Statistical Computing Platform*) e Excel 2016[®] (Microsoft Office).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Os pacientes foram incluídos consecutivamente durante dois períodos que totalizaram 12 meses de recrutamento (03/08/2016 a 05/02/2017 e 31/01/2018 a 01/08/2018), e foram acompanhados, após o transplante, por mais 12 meses de seguimento, seja ambulatorial ou hospitalar. Dos 88 procedimentos ocorridos no período, 87 representaram potenciais candidatos (um não avaliado por óbito intraoperatório), tendo 27 desses sido excluídos, dez deles por impossibilidade de realização do exame nas primeiras 24h da admissão e seis por dificuldade técnica de execução, sendo dois por ascite, dois por hematoma em sítio cirúrgico e dois por janela acústica impeditiva (Figura 2). Dentre os incluídos, as indicações de transplante foram majoritariamente cirrose e suas complicações (n=49; 80,3%), seguidas por retransplante por disfunção do enxerto (n=6; 9,8%), insuficiência hepática aguda grave (n=3; 4,9%), e outras causas (n=3; 4,9%), quais sejam dois receptores por Polineuropatia amiliodótica familiar, e um por metástase hepática de carcinoma neuroendócrino. Os pacientes foram avaliados em dois grupos, a saber, os que desenvolveram DPE e os que não desenvolveram DPE, e sua evolução com perda do enxerto nos primeiros 180 dias ou não. Dos 14 pacientes falecidos durante o seguimento, um foi excluído da análise pelo fato do óbito não ter sido associado à disfunção do enxerto (hemotórax maciço).

Figura 2 – Recrutamento dos pacientes ao longo do estudo

As características basais dos pacientes e doadores estão apresentadas na Tabela 2. A mediana de idade dos receptores foi de 55 anos (20 – 69; IQR 38 – 61 anos). O sexo masculino representou 57,4% da amostra. A cirrose e suas complicações foi a maior indicação de transplante, tendo o vírus da hepatite C como principal etiologia da doença hepática de base (26%). Trinta e quatro por cento se enquadrava em critério de situação especial por carcinoma hepatocelular (CHC), enquanto 18% deles estavam em situação de doença agudizada (*Acute on chronic liver failure* – ACLF). Escore de Child-Pugh mais avançado ($p=0,02$) e situação de retransplante ($p=0,02$) se correlacionaram com perda do enxerto, mas não o contexto de insuficiência hepática aguda grave ($p=0,18$).

Entre os pacientes com cirrose, as descompensações mais comuns foram ascite (50,8%), encefalopatia hepática (49,2%) e varizes de esôfago (45,9%). Desses, 19,7%

foram previamente hospitalizados por pelo menos um episódio de hemorragia digestiva alta varicosa, 24,6% fazia profilaxia secundária para peritonite bacteriana espontânea e 13,1% estava em vigência de tratamento para síndrome hepatorenal tipo 1. As síndromes hepatopulmonar e portopulmonar não foram identificadas na presente casuística. A comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica (27,9%), seguida por diabetes tipo 2 (21,3%) e dislipidemia (11,5%). Dois receptores (3,3%) tiveram doença arterial coronariana confirmada. Outras comorbidades identificadas foram: doenças inflamatórias intestinais (n=3), síndrome do anticorpo antifosfolípide (n=1), doença pulmonar obstrutiva crônica (n=1), doença de Parkinson (n=1), síndrome da imunodeficiência adquirida (n=1), talassemia minor (n=1) e epilepsia (n=1). A maioria dos receptores (52,8%) foi transplantada em caráter semieletivo, ou seja, não estavam internados e foram convocados de casa especificamente para o procedimento. Entre os 37,2% dos pacientes que já se encontravam hospitalizados por descompensação clínica, a mediana de dias de internação antecedendo o transplante foi de nove dias (2 – 45; IQR 7 – 17 dias).

A mediana de idade do doador foi de 37 anos (6 – 65; IQR 21 – 52 anos), sendo 62,3% homens, 23% deles etilistas e 16,3% com história de uso de droga ilícita, com permanência média em UTI de 4,8 dias. Oito (13%) deles, apresentaram parada cardiorrespiratória previamente revertida, e o traumatismo cranioencefálico (TCE) representou 43% das causas de óbito do doador. As causas de óbito distintas de TCE (hemorragia subaracnoidea [n=15], acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos [n=8] e isquêmico [5n=], encefalopatia anóxica [n=2], meningite [n=2], intoxicação exógena [n=2], estado de mal epiléptico [n=1] e infarto agudo do miocárdio [n=1]), em conjunto, se correlacionaram ao desenvolvimento de DPE nos receptores ($p = 0,03$).

Tabela 2 – Dados descritivos da amostra geral e dos grupos e perda do enxerto

<i>Média ± DP ou n (%)</i>	Total	DPE	<i>p</i>	Perda enxerto	<i>P</i>
	N = 61	N = 27 (44,3)		N=17 (27,9)	
RECEPTOR					
Idade (anos)	49,7 ± 14,2	47,2 ± 14,5	0,22	46,7±16,6	0,31
Sexo = masculino	35 (57,4)	18 (66,6)	0,2	11 (64,7)	0,57
IMC (kg/m ²)	25,9 ± 4,8	25,9 ± 5,4	0,99	26,2± 5,8	0,77
Tipo sanguíneo			0,13		0,76
O	32 (52,5)	17 (62,9)		9 (56,3)	
A	22 (36,1)	6 (22,2)		7 (43,8)	
Etiologia da hepatopatia			0,83		0,11
Hepatite vírus C	16 (26,2)	8 (29,6)		2 (11,8)	
Álcool	6 (8,2)	2 (7,4)		0 (0)	
NASH	5 (8,2)	2 (7,4)		2 (11,8)	
HAI	5 (8,2)	3 (11,1)		1 (5,9)	
Hepatite vírus B	4 (6,6)	2(7,4)		0 (0)	
CBP	2 (3,3)	2 (7,4)		1 (5,9)	
Droga	2 (3,3)	1 (3,7)		1 (5,9)	
Outras	15 (24,5)	6 (22,2)		6 (35,3)	
Child-Pugh			0,51		0,02*
A	12 (19,7)	5 (18,5)		2 (11,8)	
B	22 (36,1)	8 (29,6)		6 (35,3)	
C	16 (26,2)	7 (25,9)		2 (4,5)	
Retransplante = sim	6 (9,8)	3 (11,1)	1,0	4 (23,5)	0,02*
IHAG = sim	3 (4,9)	1 (3,7)	0,8	2 (11,8)	0,29
CHC= sim	21 (34,4)	9 (33,3)	1,0	3 (17,6)	0,21
MELD real	22±11,6	22,1±11,9	0,96	25,8±12,9	0,11
ACLF = sim	11 (18)	5 (18,5)	0,92	2 (11,8)	0,49
DOADOR					
Idade (anos)	36,8±16,2	38,8±16,8	0,38	34,8± 16,9	0,55
Peso (kg)	67,7±15,5	67,4±14,6	0,88	60,2±17,4	0,01*
Sexo = masculino	38 (62,3)	16 (43)	0,66	8 (47,1)	0,15
IMC (kg/m ²)	23,9±4	23,9±3,6	0,95	22,6±3,6	0,34
Tempo de UTI (dias)	4,9±3,8	5,4±3,62	0,37	4,5±2,7	0,65
Sódio (mg/dL)	155,1±14,6	157,5±13,1	0,25	155,6±14,8	0,84
Óbito = não-TCE	26 (42,6)	6 (23,1)	0,03*	7 (41,2)	0,88
ENXERTO					
Isquemia total (min)	492,2 ± 120,9	504,2 ± 125,7	0,49	458,3±151,5	0,41
Isquemia quente (min)	32,8 ± 6,4	33,0 ± 6,7	0,83	34,1±5,8	0,33
Isquemia fria (min)	459,3 ± 121,4	471,2 ± 125,2	0,50	424,2±151,8	0,16
Peso do enxerto (g)	1334,6 ± 331,6	1355,9 ± 341,3	0,65	1225,3±402,2	0,23
Rel. órgão/peso (%)	1,91 ± 0,57	1,9 ± 0,55	0,81	1,9±07	0,80
Esteatose macro >30%	8 (13,1)	3 (11,1)	0,67	2 (11,8)	0,84
LIR > 2	13 (21,3)	8 (29,6)	0,15	2 (11,8)	0,25
CIRURGIA					
Tempo anestésico (min)	535,3 ± 96,5	530,2 ± 106	0,71	542,3±145,2	0,72
Tempo cirúrgico (min)	412,1 ± 90,4	410,5 ± 91,6	0,9	418,8±126,7	0,72
Transfusão (CH)	2,1 ± 2,2	2,0 ± 2,4	0,71	1,7±2,0	0,41
Sangramento (mL)	596,7 ± 524	585,2 ± 457,2	0,88	541,2± 486,1	0,61

Teste do Qui quadrado / Exato de Fisher ou GLM Univariado. * $p < 0,05$; ACLF, *acute on chronic liver failure*; CBP, colangite biliar primária; CH, concentrados de hemácias; CHC, carcinoma hepatocelular; HAI, hepatite autoimune; IHAG, insuficiência hepática aguda grave; IMC, índice de massa corpórea; LIR, lesão de isquemia-reperfusão; NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*; TCE, traumatismo cranioencefálico

Em relação aos enxertos, a média do tempo de isquemia total foi de 8,2 horas e de 7,65 horas para isquemia fria. A presença de esteatose moderada a grave (mais de 30% do órgão) foi identificada em 13% das biópsias pré-reperusão e metade mostrou LIR grau II ou maior na biópsia pós-reperusão. Nenhuma das variáveis relacionadas ao enxerto se associaram aos desfechos DPE ou perda do enxerto.

As cirurgias duraram em média 6,8 horas, com sangramento estimado em quase 600mL, demandando média de transfusão de 2 concentrados de hemácias por procedimento e menos de uma unidade de plasma ou plaquetas. Não houve intercorrências graves e nenhum paciente necessitou de diálise intraoperatória (Tabela 2).

Na chegada à UTI, todos os pacientes estavam intubados e sob ventilação mecânica, recebendo dose média de $0,19 \pm 0,15$ mcg/Kg/min de noradrenalina em associação com vasopressina em 14% dos casos.

Houve necessidade de uso de droga vasoativa por período superior a 48h em 27 pacientes (44,2%) e este fator foi associado à maior taxa de ocorrência de DPE (n= 18; 66,7%; $p=0,001$) e perda do enxerto (n=12; 70,6%; $p=0,0011$).

A maioria (n=39; 63,9%) foi extubada em até 48 horas da admissão na UTI, enquanto que 51,9% dos pacientes com DPE ($p=0,022$) e 70,6% daqueles que perderam o enxerto ($p<0,001$) permaneceram intubados por mais de 48h, apenas quatro por mais de sete dias. Quarenta e cinco pacientes (73,7%) desenvolveram insuficiência renal aguda nos primeiros sete dias de pós-operatório, sendo que 25 (55,5%) necessitaram de hemodiálise, o que foi mais comum no grupo com DPE (59,3%; $p=0,009$) e com perda do enxerto (76%; $p<0,001$).

O tempo médio de internação em UTI foi $10,8 \pm 11,3$ dias e hospitalar de $29,4 \pm 23,4$ dias, sem diferença significativa entre os grupos com e sem DPE – $13,4 \pm 11,9$ dias ($p = 0,1$) versus $32,4 \pm 25,3$ dias ($p = 0,37$), respectivamente. O grupo que perdeu o

enxerto permaneceu mais tempo em UTI ($18,7 \pm 14,1$ dias; $p < 0,001$) e no hospital ($37,7 \pm 30,4$ dias; $p = 0,08$) quando comparados aos controles.

Dezoito pacientes (29,5%) necessitaram reinternação, quatro deles mais de uma vez. O principal motivo das reinternações foi necessidade de manejo de sintomas gastrointestinais associados à terapia imunossupressora ($n=4$; 22,2%), seguido por complicação biliar com necessidade de drenagem ($n=3$; 16,6%). Não houve diferença na taxa de reinternação entre os grupos com e sem DPE (22,2 vs 35,3%; $p=0,266$). Houve tendência à maior reinternação entre aqueles que perderam o enxerto (11,8 vs 36,4%; $p=0,059$), apesar de não se ter constatado significância estatística.

Realizou-se 28 reabordagens cirúrgicas em 22 dos pacientes, 13 delas (46,4%) para limpeza de cavidade por infecção de sítio cirúrgico, as demais sendo: necessidade de revisão hemostática ($n=7$; 25%), tratamento de fístula biliar ($n=2$; 7,1%) e correção de eventração ($n=2$; 7,1%), todas após o 7PO. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à taxa de reabordagem cirúrgica entre os grupos com e sem DPE (37 vs 35,3%; $p=0,888$) e entre os que perderam o enxerto ou não (47,1 vs 31,8%; $p=0,2664$).

Foram feitos 16 diagnósticos de rejeição por biópsia, seis (37,5%) do tipo rejeição aguda de células T e apenas uma rejeição humoral. A maioria dos casos de rejeição celular foi graduada como leve a moderada (12; 75%), apenas três (18,7%) graves demandando pulsoterapia. O caso de rejeição humoral foi tratado com basiliximab. Um paciente com rejeição evoluiu com perda do enxerto.

Todos os episódios de rejeição foram diagnosticados na primeira internação. A mediana de tempo entre o transplante e o diagnóstico de rejeição foi de 12 dias (IQR 8,75 – 30 dias). Não houve diferença significativa na frequência de episódios de rejeição entre os grupos com e sem DPE (25,9 vs 26,5%; $p=0,961$) e que perderam o enxerto ou não (17,6 vs 29,5%; $p=0,345$).

Oito pacientes desenvolveram complicações biliares (quatro estenoses e quatro fístulas), três tratadas por meio de instalação de prótese de via biliar por endoscopia, cinco cirurgicamente, e duas com abordagem mista (cirurgia mais intervenção percutânea). A mediana de tempo entre o transplante e o diagnóstico foi de 13 dias (IQR 11 – 41 dias), sendo que a maioria (n=5; 62,5%) teve o diagnóstico após a alta. Três delas ocorreram em pacientes que evoluíram com perda do enxerto. O número de complicações biliares foi igual entre os grupos com e sem DPE (14,7 vs 14,8%; p=0,99) e que perderam o enxerto ou não (13,6 vs 17,6%; p=0,692).

Dos 13 pacientes falecidos (taxa de mortalidade de 21,31% em 12 meses), sete (53,8%) tiveram como causa de óbito choque séptico refratário com foco presumido em sítio cirúrgico em decorrência ou não de translocação bacteriana, sendo dois deles coinfectados por fungos. Quatro (30,1%) desenvolveram disfunção de múltiplos órgãos deflagrada pela disfunção do enxerto (sem agente infeccioso isolado em métodos de cultura) e, dois deles, como consequências de coagulopatia refratária levando a choque hemorrágico seguido de acidente vascular hemorrágico. Três (50%) dos retransplantados faleceram, todos eles por disfunção de múltiplos órgãos em consequência de sepse presumida de sítio indeterminado e agente infeccioso não isolado.

A)

B)

C)

D)

Figura 3 – Valores laboratoriais de bioquímica hepática medidos no pós-operatório de transplante entre os pacientes da amostra geral e entre os grupos que evoluíram ou não com perda do enxerto.

ALT (A), AST (B), Bilirrubina total (C) e INR (D). Expostas em média $\pm$ desvio padrão; * $p < 0,05$ pelo Teste GLM univariado (teste t independente) para perda do enxerto versus controles.

Quando se analisa o comportamento das enzimas hepáticas nos primeiros sete dias de pós-operatório notamos, conforme exposto na figura 3, um decréscimo progressivo de aminotransferases, tendo AST o seu pico no 1PO e ALT no 2PO. Os níveis de ALT foram significativamente maiores entre aqueles que perderam o enxerto quando medidos no 2PO ($1311,3 \pm 1404,4$ vs $1996,8 \pm 1702,9$; $p = 0,02$), 3PO ($1392,2 \pm 1032,2$ vs $780,4 \pm 763,1$; $p=0,01$) e 6PO ($542,8 \pm 618,6$ vs $265,3 \pm 207,1$; $p=0,01$), enquanto os de AST foram maiores apenas no 2PO ($2506,6 \pm 2493,1$ vs $1271,4 \pm 1712,6$; $p=0,03$) e no 6PO ($730,7 \pm 1771,4$ vs $71,0 \pm 61,5$; $p=0,01$). As bilirrubinas totais apresentaram um incremento a partir do 3PO, sendo mais elevadas entre aqueles que perderam o enxerto, especialmente no 3PO ($7,1 \pm 4,8$ vs $3,1 \pm 4,0$; $p=0,003$) e 7PO ($6,8 \pm 7,7$ vs $2,4 \pm 2,8$; $p=0,003$). O valor do INR foi significativamente diferente no 2PO ($2,4 \pm 1,5$ vs $1,7 \pm 0,6$; $p=0,01$) e 7PO ($1,5 \pm 0,6$ vs $1,2 \pm 0,2$; $p=0,01$).

O pico de lactato foi significativamente superior no grupo com DPE ($56,9 \pm 14,1$ vs $44,4 \pm 22,5$ mg/dL; $p=0,01$) e que perdeu o enxerto ($61,5 \pm 20,9$ vs $45,5 \pm 16,8$ mg/dL; $p=0,003$), o que também aconteceu para o lactato medido ao final da cirurgia, sendo $51,1 \pm 25,8$ vs $30,5 \pm 13,1$ mg/dL ($p<0,001$) para o grupo com DPE e $56,1 \pm 27,1$ vs $33,27 \pm 16,1$ mg/dL ($p=0,003$) entre aqueles que perderam o enxerto

4.2 ELASTOGRAFIA NO PÓS-TRANSPLANTE PRECOCE

Foram realizadas 4.120 MRH no total, referentes aos 61 transplantes inclusos no estudo (sendo seis retransplantes), resultando em 412 medianas avaliadas. A aplicabilidade do teste foi de 89,5% (seis pacientes foram excluídos por dificuldades técnicas relacionadas à ascite volumosa, hematoma extenso e janela acústica impeditiva – Figura 2), com taxa de sucesso de 100% das medidas nos exames concluídos (todas as medidas preencheram o critério preconizado de $\text{IQR/MVR} \leq 30\%$). A mediana de todas as MRH foi de 1,87m/s (IQR 1,67 – 2,20m/s). A medida inicial (1PO) teve uma mediana de 1,77 m/s (IQR 1,55-2,12m/s), com pico no 4PO de 1,99 m/s (IQR 1,79-2,38m/s) e subsequente queda, atingindo 1,70 m/s (IQR 1,49-1,91m/s) no 7PO, conforme observado na figura 4. A tendência de ascensão progressiva das MRH com pico no 4PO, seguido de queda sustentada, foi observada tanto na amostra geral, quanto dividida nos grupos com e sem DPE ou perda do enxerto.

Figura 4 – Medidas de elastografia no pós-operatório de transplante entre os pacientes da amostra geral (A), com DPE (B) e perda do enxerto (C).

Valores expressos em mediana e intervalo interquartil. * $p < 0,05$; MRH – medidas de rigidez hepática

Tabela 3 - Comparação das medidas de elastografia entre os grupos com e sem DPE

MRH (m/s)	Geral (n=61)	Sem-DPE (n=34)	DPE (n=27)	p	Tamanho do efeito (<i>d</i> de Cohen)
1PO	1,92±0,50	1,69±0,30	2,20±0,48	<0,001*	1,27
2PO	2,01±0,50	1,88±0,32	2,35±0,48	<0,001*	1,15
3PO	2,08±0,45	1,78±0,32	2,28±0,49	<0,001*	1,20
4PO	2,12±0,45	1,92±0,31	2,40±0,46	<0,001*	1,22
5PO	2,02±0,50	1,82±0,33	2,31±0,48	<0,001*	1,18
6PO	1,93±0,50	1,72±0,33	2,22±0,48	<0,001*	1,21
7PO	1,81±0,43	1,60±0,28	2,09±0,44	<0,001*	1,32

Teste GLM univariado (teste t independente) *p<0,05.

Conforme demonstrado na figura 4 (gráficos B e C) e tabelas 3 e 4, todas as medidas de elastografia realizadas do 1PO ao 7PO foram significativamente superiores em ambos os grupos que desenvolveram DPE e entre aqueles que perderam o enxerto (p<0,001), com um tamanho de efeito superior para o último grupo (*d* de Cohen: 1,15-1,32 vs 1,99-2,26).

Tabela 4 – Comparação das medidas de elastografia entre os grupos que perderam o enxerto e os controles

MRH (m/s)	Geral (n=61)	Controles (n=44)	Perda do enxerto (n=17)	p	Tamanho do efeito (<i>d</i> de Cohen)
1PO	1,92±0,50	1,69±0,23	2,48±0,44	<0,001*	2,25
2PO	2,01±0,50	1,78±0,25	2,56±0,43	<0,001*	2,26
3PO	2,08±0,45	1,88±0,25	2,65±0,43	<0,001*	2,18
4PO	2,12±0,45	1,93±0,25	2,67±0,46	<0,001*	1,99
5PO	2,02±0,50	1,83±0,25	2,61±0,48	<0,001*	2,03
6PO	1,93±0,50	1,73±0,25	2,54±0,48	<0,001*	2,11
7PO	1,81±0,43	1,64±0,25	2,40±0,45	<0,001*	2,08

Teste GLM univariado (teste t independente) *p<0,05.

4.3 ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA ELASTOGRAFIA PARA IDENTIFICAR DPE

A incidência de DPE na amostra foi de 44,2% (n=27), sendo que destes 12 pacientes (44,4%) perderam o enxerto. Na tabela 5 são demonstrados os valores de pontos de corte, valores preditivos positivo e negativo de cada MRH referente ao desfecho DPE. Ainda que as medidas do 5PO sugiram, individualmente, melhor combinação de valores absolutos (ponto de corte de 1,93m/s, Se=0,75, Sp=0,79, VPP=0,72, VPN 0,82, LR+ 3,64), não houve diferença entre as AUC a partir das curvas ROC dos sete dias de PO (vide figura 5) para prever ocorrência de DPE (p ajustado de 1). Todas as medidas foram estatisticamente significantes.

Tabela 5 – Desempenho e correlação da elastografia com o desenvolvimento de DPE

MRH (m/s)	Disfunção primária do enxerto								
	Corte	Se	Sp	VPP	VPN	AUC	LR+	LR-	p
1PO	1,71	0,88	0,65	0,67	0,88	0,83 (0,73-0,92)	2,52	0,18	<0,001
2PO	1,67	1,0	0,5	0,61	1,0	0,82 (0,71-0,91)	2,0	0,00	<0,001
3PO	1,78	1,0	0,5	0,59	1,0	0,81 (0,70-0,91)	2,0	0,00	<0,001
4PO	1,83	1,0	0,53	0,61	1,0	0,83 (0,72-0,93)	2,12	0,00	<0,001
5PO	1,93	0,75	0,79	0,72	0,82	0,84 (0,73-0,93)	3,64	0,31	<0,001
6PO	1,87	0,75	0,59	0,62	0,95	0,84 (0,73-0,93)	2,33	0,07	<0,001
7PO	1,66	0,95	0,64	0,65	0,95	0,84 (0,74-0,94)	2,63	0,07	<0,001*

*ponto de maior significância pelo Índice de Youden da curva ROC

MRH – medida de rigidez hepática; LR – razão de verossimilhança positiva e negativa; Se – sensibilidade; Sp – especificidade; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; AUC – área sob a curva;

(A1) - 1PO

(B1) - 1PO

(A2) - 2PO

(B2) - 2PO

(A3) - 3PO

(B3) - 3PO

(A4) - 4PO

(B4) - 4PO

(A5) - 5PO

(B5) - 5PO

(A6) - 6PO

(B6) - 6PO

Figura 5 - Diagramas em caixa das MRH entre o grupo com e sem DPE (A) e curvas ROC entre as MRH e o desfecho DPE (B), do 1PO ao 7PO.

* $p < 0,05$; PC – ponto de corte; MRH – medida de rigidez hepática

Conforme exibido na Figura 6, as MRH do 1PO superiores a 2,39m/s mostraram sensibilidade de 0,41, especificidade de 0,97, VPP de 0,92, VPN de 0,67, acurácia de 0,83, e LR+ de 13,85 para predizer DPE. Por outro lado, valores inferiores a 1,65m/s mostraram sensibilidade de 0,96 especificidade de 0,50, VPP de 0,60, VPN de 0,94, acurácia de 0,83, e LR- de 0,07 para excluir o desfecho DPE.

Figura 6 - Diagrama de pontos das MRH do 1PO em que se prediz (rule in) e se exclui (rule out), com maior chance, o desfecho DPE. Rule in: prediz; rule out: exclui.

4.4 ACURÁCIA DA ELASTOGRAFIA PARA PREDIZER PERDA DO ENXERTO

A incidência de perda do enxerto na amostra foi de 27,8% (n=17), sendo que 12 pacientes (70,6%) preenchiam critério para DPE. Na tabela 6 são demonstrados os valores de pontos de corte, valores preditivos positivo e negativo de cada MRH referente ao desfecho perda do enxerto em 180 dias. Ainda que as medidas do 1PO sugiram, individualmente, melhor combinação de valores absolutos (ponto de corte de 2,34m/s, Se=0,76, Sp=1,0, VPP=1,00, VPN 0,92, AUC=0,93), não houve diferença entre as AUC a partir das curvas ROC dos sete dias de PO (vide figura 7) para prever ocorrência de perda precoce do enxerto (p ajustado de 1). Todas as medidas foram estatisticamente significantes (vide tabela 6).

Tabela 6 - Desempenho e correlação da elastografia com a perda precoce do enxerto

MRH (m/s)	Perda precoce do enxerto								
	Corte	Se	Sp	VPP	VPN	AUC	LR+	LR-	p
1PO	2,34	0,76	1,00	1,00	0,92	0,93 (0,85-1,00)	†	0,23	<0,001*
2PO	2,37	0,76	0,97	0,93	0,91	0,93 (0,86-1,00)	35.65	0,24	<0,001
3PO	2,46	0,8	0,97	0,92	0,93	0,93 (0,85-1,00)	35.20	0,20	<0,001
4PO	2,46	0,8	0,97	0,92	0,93	0,90 (0,81-1,00)	35.20	0,20	<0,001
5PO	2,40	0,79	0,97	0,92	0,93	0,90 (0,80-1,00)	34.57	0,22	<0,001
6PO	2,30	0,79	0,97	0,92	0,93	0,90 (0,81-1,00)	34.57	0,22	<0,001
7PO	2,19	0,75	0,97	0,9	0,93	0,91 (0,81-1,00)	33	0,26	<0,001

*ponto de maior significância pelo Índice de Youden da curva ROC; †cálculo não possível por Sp=1,0; MRH – medida de rigidez hepática; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo; AUC – área sob a curva ROC; LR – razão de verossimilhança positiva e negativa.

(A1) - 1PO

(B1) - 1PO

(A2) - 2PO

(B2) - 2PO

(A3) - 3PO

(B3) - 3PO

(A4) - 4PO

(B4) - 4PO

(A5) - 5PO

(B5) - 5PO

(A6) - 6PO

(B6) - 6PO

Figura 7 – Diagramas em caixa das MRH entre o grupo perda do enxerto e os controles (A), e curvas ROC entre as MRH e o desfecho perda do enxerto (B), do 1PO ao 7PO.

* $p < 0,05$; PC – ponto de corte; MRH – medida de rigidez hepática

Conforme exibido na Figura 8, as MRH do 1PO superiores a 2,25m/s mostraram sensibilidade de 0,76, especificidade de 0,98, VPP de 0,93, VPN de 0,91, acurácia de 0,93, e LR+ de 33,65 para predizer perda do enxerto. Por outro lado, valores inferiores a 1,75m/s mostraram sensibilidade de 0,94 especificidade de 0,64, VPP de 0,50, VPN de 0,97, acurácia de 0,93, e LR- de 0,09 para excluir o desfecho perda do enxerto.

Figura 8 – Diagrama de pontos das MRH do 1PO em que se prediz (rule in) e se exclui (rule out), com maior chance, o desfecho perda do enxerto. Rule in: prediz; rule out: exclui.

Não se observou ocorrência de óbito ou retransplante após 107 dias, portanto as sobrevidas do paciente e do enxerto em 180 e 360 dias foram iguais. A sobrevida dos pacientes não foi estatisticamente superior àquela do enxerto (78,6% vs 71,8%; $p = 0,37$), conforme exibido na figura 9. A sobrevida do enxerto foi inferior entre aqueles que desenvolveram DPE em comparação aos que não desenvolveram (53,8% vs 85,4%; $p = 0,015$). Ainda, entre aqueles com $MRH > 2,25\text{m/s}$ no 1PO, a sobrevida do enxerto foi estatisticamente inferior àqueles com valores menores ou igual a $2,25\text{m/s}$ (7,1% vs 89,4%; $p < 0,001$).

A)

B)

Figura 9 - Curvas de sobrevida cumulativa do paciente e do enxerto (A), entre os grupos com e sem DPE (B) e agrupados por cortes de MRH do 1PO (C). Teste Log-rank, * $p < 0,05$

4.5 DESEMPENHO DA ELASTOGRAFIA E OUTROS PREDITORES DE PERDA

PRECOCE DO ENXERTO

Dentre os fatores de risco isolados, selecionados pela sua tendência estatística a se correlacionarem com perda precoce do enxerto, nenhum deles apresentou significância na análise multivariada com o desfecho perda do enxerto (vide Tabela 7). A análise multivariada, em que se considerou diversos preditores de perda de enxerto (isolados e na forma de escores compostos), demonstra que apenas a ocorrência de DPE ou as medidas de MRH do 1PO se correlacionaram com perda do enxerto (vide Tabela 8).

Tabela 7 – Análise dos fatores de risco associados à perda do enxerto

	Univariada		Multivariada	
	p	Média ou OR (IC 95%)	p	Média ou OR (IC 95%)
Receptor, etiologia (não-VHC)	0,11	2,27 (0,73-7,02)	0,68	0,72 (0,15-3,31)
Receptor crítico pré-TH (sim)	0,11	0,47 (0,21-1,02)	0,39	1,81 (0,44-7,96)
Doador, gênero (masculino)	0,15	1,85 (0,83-4,13)	0,84	1,13 (0,30-4,22)
Tempo de isquemia fria (min)	0,16	424,23 (367,94-480,52)	0,23	0,99 (0,99-1,01)
Relação peso órgão / receptor	0,11	1,94 (1,67-2,21)	0,77	1,12 (0,50-2,50)

Teste GLM univariado; Regressão de Cox; *p<0,05

Tabela 8 – Análise dos preditores de perda do enxerto

	Univariada		Multivariada	
	p	Média ou OR (IC 95%)	p	Média ou OR (IC 95%)
BAR	0,05	11,88 (8,01-15,75)	0,58	0,91 (0,66-1,26)
SOFT	0,27	13,11 (9,47-16,76)	-	
D-MELD	0,61	894,76 (607,79-1181,74)	-	
DRI	0,86	1,51 (1,34-1,68)	-	
MELD	0,11	25,76 (20,40-31,13)	0,19	0,87 (0,70-1,07)
Bilirrubina total 2PO	0,11	6,01 (-0,81-4,91)	-	
Fator V	0,36	42,20 (18,97-65,42)	-	
Lesão de IR (>2)	0,13	1,72 (1,45-1,98)	0,30	2,63 (0,42-16,51)
Lactato final	0,003*	56,1 (17,31-53,73)	0,21	1,07 (0,96-1,20)
MEAF	0,01*	7,07(5,85-8,28)	0,14	1,56 (0,85-2,84)
MELD-5	0,002*	21,78 (18,10-25,46)	0,08	0,79 (0,61-1,03)
NFP (sim vs não)	0,03*	2,58 (1,22-5,45)	0,11	165,38 (0,30-†)
DPE Olthoff (sim vs não)	0,01*	3,02(1,21-7,52)	0,03	51,40 (1,26-†)
Aspecto final do enxerto (ruim)	0,58	1,72 (1,45-1,98)	-	
MRH do 1PO	<0,001*	2,48(2,34-2,63)	0,014	8825 (6,34-†)

Teste GLM univariado; Regressão de Cox; *p<0,05; † acima de 1.000

Dos 27 pacientes com DPE, 48,1% (n=13) apresentavam critérios de NFP, sendo que destes 30,7% (n=4) foram retransplantados (p=0,21) e 53,8% (n=7) perderam o enxerto (p=0,03). Entre aqueles que perderam o enxerto, 70,6% (n=12) preenchiem critério diagnóstico para DPE (p=0,01).

O comparativo da estatística C dos preditores com melhor desempenho na análise univariada demonstra superioridade em todos os critérios na capacidade preditiva de perda do enxerto, com OR de 12 e $p < 0,001$ (vide Tabela 9).

Tabela 9 - Comparativo entre valores de elastografia hepática do IPO e outros escores preditores de perda precoce do enxerto em sua estatística C

	n(%)	p* OR (IC95%)	Se	Sp	VPP	VPN	LR	AUC (IC95%)
MRH > 2,25	13(76,5)	<0,001 12(4,69-30,66)	0,76	1,00	1,00	0,91	†	0,93 (0,85-1,00)
MRH < 1,75	2(6,5)	<0,001 7,75(1,93-31,03)	0,88	0,64	0,48	0,94	2,44	0,77 (0,64-0,89)
Lactato ≥ 40	11(64,7)	0,02 4,23(1,26-13,21)	0,64	0,67	0,45	0,83	2,14	0,74 (0,61-0,87)
BAR > 18	5(29)	0,001 3,81(1,76-6,81)	0,29	0,97	0,83	0,78	12,9	0,66 (0,48-0,83)
MEAF > 8	9(52,9)	0,01 5,06(1,57-7,95)	0,52	0,81	0,52	0,81	2,91	0,72 (0,57-0,87)
MELD5 > 18,9	10(71,4)	0,003 7,27(2,04-23,49)	0,71	0,74	0,47	0,88	2,79	0,76 (0,62-0,90)
DPE (sim)	12(70,6)	0,01 3,02(1,21-7,52)	0,71	0,66	0,44	0,85	2,07	0,68 (0,53-0,83)
NFP (sim)	7(41,2)	0,03 2,58(1,22-5,45)	0,41	0,86	0,54	0,86	3,01	0,63 (0,47-0,80)

*todos os valores de p foram significantes ($p < 0,05$); †cálculo não possível pela especificidade = 100%;

AUC – área sob a curva ROC; LR – razão de verossimilhança; OR – odds ratio; Se – sensibilidade; Sp – especificidade; VPP e VPN – valores preditivos positivo e negativo; Lactato expresso em mg/dL; MRH expressa em m/s.

4.6 CORRELAÇÕES DA ELASTOGRAFIA COM ACHADOS DE BIÓPSIA DO ENXERTO

O resultado da análise histopatológica da biópsia intraoperatória realizada para graduar a LIR não se correlacionou, em nenhum de seus graus, com DPE, perda do enxerto ou valores de MRH, conforme demonstrado nas figuras 10 e 11. Treze pacientes apresentaram LIR grave (> grau 2), mostrando valores de MRH de $1,91 \pm 0,38\text{m/s}$; deste grupo, dois pacientes (15,4%) faleceram, e nenhum deles apresentou MRH > 2,25m/s. Por outro lado, dois pacientes com MRH >2,25 mostraram LIR intensa e não tiveram óbito como desfecho.

Figura 10 – Distribuição dos graus de lesão de isquemia-reperusão entre os grupos que perda do enxerto (A e C) e DPE (B e D). $p < 0,05$ (ANOVA)

Figura 11 – Distribuição dos valores das MRH do 1PO entre os enxertos com diferentes graus de lesão de isquemia-reperfusão. Valores em mediana $\pm$ intervalo interquartil.

Apenas oito pacientes apresentaram esteatose hepática superior a 30% na biópsia, o que não se correlacionou com DPE ou perda do enxerto. Presença ou ausência de esteatose, bem como seus diversos graus, não se correlacionou com as MRH ($r=-0,142$; $p=0,275$); os enxertos com esteatose leve não apresentaram MRH superiores aos com moderado / intenso ($1,94 \pm 0,50$ vs $1,75 \pm 0,26$; $p=0,61$). Nenhuma amostra de biópsia revelou qualquer grau de fibrose ou outros achados relevantes além dos acima descritos.

4.7 CORRELAÇÕES ENTRE A ELASTOGRAFIA E OUTROS DESFECHOS

A média de internação hospitalar foi de 29,4 dias, sendo que a permanência em UTI foi maior no grupo com perda do enxerto (18,7 vs 7,7 dias; $p<0,001$). Todas as MRH (1PO ao 7PO) se correlacionaram com maior tempo de internação hospitalar e em UTI ($p<0,001$), necessidade de hemodiálise ($p<0,001$) e reoperação ($p = 0,004$) (Figura 12). Aqueles com $MRH > 2,25$ m/s apresentaram tempos superiores de internação hospitalar

($35,8 \pm 27,6$ dias vs $27,6 \pm 30$ dias; $p=0,014$) e em UTI ($20,8 \pm 14,8$ dias vs $8,1 \pm 8,5$ dias; $p=0,002$).

Não houve diferença dos valores de MRH entre os grupos que evoluíram com rejeição ($1,919$ vs $1,805$ m/s; $p=0,506$), tampouco entre os que desenvolveram complicações biliares ($1,918$ vs $1,924$ m/s; $p=0,962$), conforme visualizado na figura 12.

Figura 12 – Correlação entre valores de MRH e (A) reoperação, (B) necessidade de hemodiálise, (C) tempo de internação em UTI, (D) tempo de internação hospitalar, (E) desenvolvimento de rejeição e (F) complicações biliares.

MRH, medida de rigidez hepática. r: correlação de Pearson; p: nível de significância; * $p < 0,05$

4.8 OUTRAS VARIÁVEIS INFLUENTES E INTERFERENTES NAS MEDIDAS DA ELASTOGRAFIA

A correlação de variáveis hemodinâmicas e Doppler-fluxométricas em relação às aferições elastográficas do IPO podem ser visualizadas na tabela 10. Não houve significância estatística em nenhuma delas. Quando estratificadas entre aqueles com valores de MRH $> 2,25\text{m/s}$ ou não, também não se observou diferença entre os grupos para velocidade de fluxo portal ($60,0 \pm 36,7\text{cm/s}$ vs $67,1 \pm 30,8\text{cm/s}$; $p = 0,41$), índice de resistência de artéria hepática comum ($0,63 \pm 0,14$ vs $0,66 \pm 0,11$; $p = 0,36$) e pressão venosa central ($8,54 \pm 2,18\text{mmHg}$ vs $8,50 \pm 0,2,35\text{mmHg}$; $p = 0,39$). As MRHs do IPO tampouco sofreram influência do índice de massa corpórea do receptor, da presença de ascite ou variabilidade da veia cava (Tabela 11).

Tabela 10 - Correlação entre a elastografia e variáveis hemodinâmicas e de Doppler do enxerto no IPO

		BH	PMAP	PVC	IC	Sangramento	IRAHc	VFP
		(mL)	(mmHg)	(mmHg)	(l/min/m²)	(mL)		(cm/s)
MRH IPO	v	261±3182	20,2±5,3	8,5±2,3	5,6±1,6	596,7±524,0	0,65±0,11	66,6±31,8
	r	0,093	-0,157	0,104	-0,077	0,032	-0,100	0,09
	p	0,478	0,226	0,424	0,557	0,804	0,41	0,48

v: valores em média ± desvio padrão; r: correlação de Pearson; p<0,05*

PMAP: pressão média de artéria pulmonar; PVC pressão venosa central; IC índice cardíaco; IRAH índice de resistência da artéria hepática comum; VFP, velocidade de fluxo portal

Tabela 11 – Correlação entre as medidas de elastografia na presença de ascite, obesidade e hipervolemia

	Não	Sim	p
Ascite (presença)	1,94±0,52	1,86±0,35	0,7
IMC (≥30kg/m²)	1,86±0,42	2,12±0,57	0,30
Variabilidade da veia cava (>50%)	1,90±0,50	1,95±0,40	0,52

Teste GLM univariado (ANOVA), p <0,05*; IMC, índice de massa corpórea

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O perfil demográfico da amostra revela média de idade de pacientes mais jovens quando comparado com outras grandes séries mundiais, e com valores de MELD mais baixo sem relação aos trabalhos da década 2000, período no qual grande parte das coortes se basearam para elaboração dos critérios de disfunção do enxerto (Feng et al. 2006; Olthoff et al. 2010; Agopian et al. 2018, 2020).

No que tange à etiologia das hepatopatias de base, o achado do VHC como principal etiologia, assemelha-se aos dados da literatura nacional e de países como Espanha e França, porém difere das séries mais recentes dos EUA e Reino Unido, em que álcool e NASH têm ganhado maior representatividade frente ao avanço do tratamento do VHC (Bittencourt, Farias, e Couto 2016; Kwong et al. 2020; Durand, Antoine, e Soubrane 2019; de la Rosa, Fondevila, e Navasa 2016; Neuberger 2016). O grande contingente de portadores de CHC transplantados em situação especial (1/3 dos pacientes) representa o triplo da média nacional, embora condiz com a tendência mundial de aumento dessa neoplasia como indicação de TH (Galle et al. 2018). A forte representatividade de outras causas de hepatopatias, tais como hepatite autoimune, hemocromatose e hepatite medicamentosa, justifica-se pelo fato do hospital ser centro de referência para tratamento de patologias raras e que possui UTI dedicada à assistência de doentes com doenças hepáticas, explicando também a prevalência de cerca de 25% de pacientes em condição crítica anterior ao transplante, além dos 5% daqueles com insuficiência hepática aguda grave.

A sobrevida do paciente em um ano (78,6%) foi superior à média nacional (68%) e estadual (69,4%) no mesmo período, porém inferior aos registros europeu (86%) e norte-americano (91,8%) (Adam et al. 2018; Transplantes 2018; Kwong et al. 2020). A

sobrevida do enxerto entre aqueles que desenvolveram DPE foi consideravelmente inferior ao estudo original e grande multicêntrico com 2008 pacientes (53,8% vs 69,2% e 73,5%, respectivamente) (Olthoff et al. 2010; Agopian et al. 2018). Parte disso pode se dever à elevada incidência encontrada para DPE, aproximadamente o dobro daquela observada nos mesmos estudos (44,2% vs 23,2% e 29,6%), agravada por uma também elevada incidência de NFP, muito superior a uma grande série histórica norte-americana de 20 anos e ao próprio estudo de Olthoff et al (11,4% vs 2,22% e 2,69%, respectivamente) (Uemura et al. 2007; Olthoff et al. 2010). Ainda que a elevada incidência de DPE possa ter incorrido em maior perda precoce do enxerto, não houve impacto na sobrevida do paciente, que não foi significativamente superior à do enxerto, provavelmente pela possibilidade de resgate do paciente por meio do retransplante.

A não ocorrência de óbito ou retransplante após quatro meses de seguimento reforça o impacto do período perioperatório e das complicações precoces do enxerto na morbimortalidade.

Existe uma evidência anedótica – tradicionalmente mencionada de modo subjetivo por cirurgiões experientes – de que os enxertos que assumem consistência “mais endurecida que o habitual” à compressão manual *in situ* no intraoperatório, realizada logo após a reperusão ou ao final do ato cirúrgico, apresentam pior evolução.

De fato, a mediana dos valores de MRH registrados foi muito superior àquelas encontradas em fígados de voluntários sadios (<1,2m/s) (Ferraioli et al. 2015). Diferentemente da maioria das publicações envolvendo elastografia hepática, o propósito deste estudo não foi avaliar a sua utilização como substituta da biópsia para análise não-invasiva de uma variável anatomopatológica (como fibrose ou graus de LIR), mas sim, posicioná-la como ferramenta preditora de desfecho clínico. Caso estivéssemos no cenário hipotético de avaliação de doenças hepáticas crônicas, os valores de MRH

encontrados corresponderiam à faixa do limite superior dos cortes para fibrose avançada (F3/F4), a depender da etiologia. Salienta-se, contudo, que não se evidenciou qualquer grau de fibrose em nenhum dos enxertos biopsiados.

Descrições prévias de que lesões hepáticas agudas de qualquer intensidade e natureza são suficientes para elevar, sobremaneira, as medidas elastográficas aferidas, permite-nos supor que, mesmo mínimas lesões IR, frequentes no pós-operatório imediato, devam aumentar a rigidez tissular (Cobbold and Taylor-Robinson 2008). Sendo assim, se a maioria dos pacientes (69,9%) apresentou lesões IR graus 1 ou 2, infere-se que tais alterações contribuam para elevar a rigidez hepática basal aferida. No estudo de Lee et al. observou-se uma tendência de associação entre atividade necroinflamatória e aumento da rigidez hepática em medidas elastográficas com 2D-SWE pareadas com biópsia de enxertos hepáticos (Lee et al. 2019). Uma hipótese para esses achados é de que o aumento da densidade de células e do conteúdo de água (decorrente de edema celular), além dos produtos decorrentes da morte celular e seus debris, possam, em conjunto, representar um melhor meio de condução das ondas acústicas à semelhança do tecido fibrótico. Não obstante a atividade necroinflamatória representar um fator confusional quando o objeto de análise é o grau de fibrose, particularmente incorrendo em achados falso-positivos, sua representação elastográfica, no presente estudo, não poluiu as aferições ou a capacidade preditiva do método.

O envolvimento da LIR na etiopatogênese da DPE é heterogêneo e funciona como cofator de risco, ou talvez apenas o início do processo ao qual se somam outras variáveis. Portanto, não surpreende o fato de não ter havido correlação direta entre os graus de LIR e as MRH, já que estas representam a mensuração da resultante intra-hepática de todas as variáveis atuantes no contexto peritransplante precoce.

O formato da curva das MRH apresentando ao longo dos dias de pós-operatório (ascendente até o 4PO com sustentada queda até o 7PO) foi similar ao observado por Ijicji e colaboradores entre receptores de transplantes intervivos, em que o valor máximo da elastografia foi de 2,08m/s, em média. (Ijichi et al. 2014). Como apenas a medida do 1PO foi pareada com biópsia, a justificativa para a evolução das MRH ao longo dos dias é hipotética, podendo envolver atividade inflamatória, evolução da LIR, fenômenos de natureza imunológica, além de mudanças na hemodinâmica do paciente e do próprio enxerto. Estas mudanças, representadas especialmente pelas alterações nos fluxos arterial e portal, sabidamente influenciam nas medidas da elastografia mesmo em voluntários saudáveis.

Semelhante ao observado nos transplantes intervivos, verificou-se velocidades de fluxo portal no 1PO muito acima da normalidade ($66,6 \pm 33,80\text{cm/s}$ – normal de 16-40cm/s), possivelmente justificando a semelhança dos resultados. Assim, é provável que a variação das MRH ao longo dos dias também se relacione com fluxos e ajuste hemodinâmico, talvez até de maneira mais importante do que com atividade inflamatória em si. Mudanças transitórias do formato de onda de fluxo pela artéria hepática, assim como grande aumento da velocidade de fluxo portal, resultantes da rápida queda da resistência da mesma no perioperatório, são habitualmente observados, levando de 7 a 14 dias para estabilizarem em níveis normais, em geral mais baixos (Sanyal et al. 2014).

A elevada capacidade discriminativa da elastografia para o desenvolvimento de DPE, independente dos dias em que foi feita a medida confere flexibilidade na aplicação do método em qualquer momento do pós-transplante precoce, mantém acurácia comparável, e suplanta o conceito original de DPE (que por definição pode exigir espera até o sétimo dia), o que facilita sua logística de aplicação na prática diária. Uma possível explicação para o desempenho superior – em números absolutos – da medida do 5PO para

o diagnóstico de DPE pode estar na própria definição da disfunção, que envolve um período de até sete dias de observação (incluindo-se duas variáveis de bioquímica hepática medidas justamente no sétimo dia, qual sejam, INR e bilirrubinas totais), podendo assim ter sua definição atrasada e mais próxima ao extremo do sétimo dia (Olthoff et al. 2010). Apesar de não se ter estabelecido correlação entre as MRH e a bioquímica hepática, supõe-se haver associação indireta por constituírem critérios de DPE. De maneira similar, Lee et al. inferiram correlação entre bioquímica e medidas de elastografia no transplante intervivos (Lee et al. 2013). Em que pese alguns problemas metodológicos, observaram que as medidas de ET realizadas na segunda semana pós-transplante se associavam aos níveis de bilirrubinas totais e INR da primeira semana pós-transplante.

O desempenho da elastografia como preditor de perda precoce do enxerto superou o de DPE, haja vista sua acurácia superior a 0,9 em todas as medidas ao longo dos primeiros sete dias (com elevada sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em qualquer um dos sete dias de PO), posicionando-a como ferramenta com excelente capacidade discriminativa precoce e desempenho em todos os parâmetros avaliados. A medida do 1PO, em particular, comportou-se estatisticamente como “o método ideal” (VPP=VPN=1), além de uma incontestável superioridade frente às demais propostas diagnósticas.

Nenhuma ferramenta preditora para cálculo pré-alocação mostrou correlação significativa com perda precoce do enxerto, tendo havido aproximação estatística do BAR ($p=0,05$), o que motivou sua inclusão na análise comparativa. Apesar disso, aplicando-se o valor de corte maior que 18 pontos proposto pelos autores, mostrou acurácia inferior àquela encontrada no estudo original (AUC de 0,7) e muito inferior à da elastografia (Dutkowski et al. 2011). Provavelmente, isso se deva ao fato de que, como observado

pelos autores, sua capacidade preditora seja melhor em pacientes com MELD ≥ 30 . Nossa amostra mostrou média de MELD mais baixa, além de doadores e receptores mais jovens, fazendo com que apenas cinco pacientes tenham preenchido critério de alto risco (ou seja, BAR > 18 pontos).

Dentre os demais índices analisados, o DRI, um dos mais aplicados na prática clínica, foi aquele com menor correlação, talvez justamente por já ter sido incorporado pelas equipes de transplante para alocação do órgão. Além disso, nenhum paciente da amostra recebeu enxerto parcial ou proveniente de doador em parada cardíaca, características de grande peso no cálculo do DRI (Feng et al. 2006). A média de 1,51 pontos no DRI encontrada para os pacientes do estudo, os posiciona, conforme estudo original, na faixa de risco moderado (1,4-1,6 pontos), o que equivale a uma sobrevida em um ano estimada em 79,9%, bem próxima ao encontrado. Vale dizer que a ferramenta não foi ajustada para o desfecho aqui estabelecido.

Valores elevados de D-MELD (maiores ou iguais a 1.600) também não se associaram a pior desfecho, provavelmente por uma baixa representatividade de doadores com mais de 60 anos e receptores com MELD acima de 30. Apenas dois (18,18%) dos 11 pacientes com D-MELD ≥ 1.600 perderam o enxerto, figurando muito abaixo dos 55% que foram previstos no estudo original. A perda de acurácia nas faixas de menor risco (<1.600), já observada pelos autores, parece justificar esse achado (Halldorson et al. 2009).

A aplicação do SOFT para a amostra, por sua vez, resultou média inferior ao valor de corte de 15 pontos, o qual obteve melhor desempenho para prever sobrevida no estudo original (Rana et al. 2008). De acordo com o modelo, a média de 13,11 pontos encontrada, classificaria os pacientes como grupo de baixo a moderado risco, com sobrevida estimada de 87% em um ano, valor acima do encontrado. Na amostra, contudo,

não houve representatividade de receptores com algumas das características de maior risco pelo referido escore, como idade superior a 60 anos, IMC > 35 ou hemorragia digestiva alta próxima ao transplante, tampouco doadores com mais de 60 anos ou em insuficiência renal aguda.

Observando os diversos sistemas de pontuação incluídos, percebe-se todos envolvem certo grau de generalização, afora não conseguirem incluir todos os potenciais fatores de risco presentes em uma singular combinação, envolvendo doador, receptor e procedimento, especialmente se aplicados anteriormente ao TH. Portanto, ainda que utilizados com o mesmo propósito, o momento da sua aplicação (se pré ou pós-operatório) claramente muda seu desempenho discriminativo, já que outras variáveis, muitas vezes imprevisíveis, entram em cena.

As medidas tradicionais de bioquímica hepática (aminotransferases, bilirrubinas e INR) não tiveram seu desempenho analisado separadamente por estarem incorporadas nos critérios de DPE por Olthoff, apesar de terem associação com perda do enxerto, especialmente se medidas mais tardiamente no pós-operatório (como é o caso do INR e da bilirrubina total aferidos no 7PO). Mesmo entre pacientes com evolução clínica satisfatória, de maneira universal, observa-se algum grau de elevação da bioquímica hepática secundário aos mínimos efeitos da LIR imediatamente após o transplante. Inicialmente, observa-se predomínio do padrão hepatocelular, seguido de elevação das enzimas canaliculares, que por sua vez tendem a se normalizar entre o décimo e o décimo quarto dias de PO (Fedoravicius and Charlton 2016).

Dentre os demais parâmetros bioquímicos, o lactato foi o que mostrou maior associação com ambos os desfechos DPE e perda do enxerto, tanto seu valor de pico, quanto aquele medido ao final da cirurgia. Como os momentos de coleta de lactato não foram protocolares (podendo, dessa maneira, não refletir exatamente o seu valor máximo

durante a cirurgia ou o cálculo exato de sua depuração em 6 horas), optou-se pela análise de desempenho somente daquele dosado ao final do procedimento. Sua acurácia foi inferior ao estudo original (AUC 0,84) para aqueles pacientes com níveis superiores a 40mg/dL, enquanto sensibilidade e especificidade se mostraram semelhantes (67% e 76% respectivamente), apesar do desfecho perda do enxerto ter sido avaliado apenas até o décimo dia no estudo mencionado (Golse et al. 2019). Ainda, no referido estudo, as incidências de DPE e NFP foram muito menores (19,4% e 4,2%, respectivamente), além da grande representatividade de portadores de CHC na amostra, o que demandou aos autores que somassem o lactato ao BAR de modo a se elevar a acurácia preditiva de mortalidade da medida de lactato ao final da cirurgia.

O MELD-5, aplicado como preditor de perda de enxerto em 90 dias, foi avaliado pela sua extrema facilidade de aplicação em vista da familiaridade das equipes com seu cálculo. O ponto de corte $>18,9$ para o desfecho perda de enxerto aproximou-se àquele do estudo original de Wagener et al, assim como AUC (0,76 vs 0,77), sensibilidade (71% vs 79%) e especificidade (74% vs 72%) (Wagener et al. 2013). Apesar disso, sua aplicação apenas no 5PO o coloca em desvantagem em relação a outros métodos preditores, com exceção da DPE cujo critério pode tardar sete dias para conclusão. Uma avaliação mais precoce é extremamente necessária enquanto se pesa a decisão de listagem de um receptor para retransplante. Uma subanálise do mesmo estudo envolvendo os três primeiros dias de pós-operatório observou que a bilirrubina total no 2PO superou o MELD em capacidade preditiva do desfecho perda do enxerto, o que não foi evidenciado no presente estudo, ainda que testado o corte acima de 6,55 mg/dL, como sugerido pelos autores.

A análise dos pacientes com MEAF > 8 revelou boa acurácia e especificidade, porém baixa sensibilidade. O score, que se correlaciona de maneira contínua com a

gravidade da disfunção e mortalidade do paciente em 3 meses, mostrou OR inferiores ao estudo original (5,06 vs 21,28), porém taxa de perda precoce do enxerto muito superior (52,9% vs 31%), sugerindo portanto, maior especificidade e menor sensibilidade na amostra (Pareja et al. 2015). Isso pode se justificar pela utilização, pelos autores, de desfechos mais amplos, sem especificar a causa de óbito utilizada. Outro achado pouco habitual foi sobrevida do paciente inferior à sobrevida do enxerto, o inverso do habitual. Provavelmente, por se utilizar das mesmas variáveis que a DPE pelos critérios de Olthoff, o MEAF apresente estatística C semelhante, que aliás não foi especificada no estudo original. Um comparativo recente, feito em um centro transplantador belga com 660 pacientes transplantados, revelou superioridade em acurácia do MEAF sobre DPE (estatística-C de 0,64 e 0,73, respectivamente), além de frisar a granularidade de seu uso como ferramenta de análise contínua (Jochmans et al. 2017). Ambos, contudo, mostraram desempenho estatístico inferior ao da elastografia.

O NFP exibiu o pior desempenho entre os escores (AUC 0,63). Apesar da menor representatividade de pacientes (apenas sete pacientes preencheram critério), entende-se que esta ferramenta tenha, de fato, sido criada com intuito de se incluir apenas pacientes que se beneficiem do retransplante, servindo como critério oficial para a UNOS permitir a listagem dos pacientes no sistema norte-americano em situação prioritária. Ressaltamos, contudo, que sua especificidade foi inferior aos 100% observados para a elastografia, conferindo a esta o potencial de ser incorporada como critério complementar oficial pelos órgãos regulatórios dos sistemas nacionais de transplante.

Todas as ferramentas de medidas avaliadas tenderam a mostrar desempenho inferior ao que se propuseram originalmente, provavelmente pela mudança nos critérios de seleção das equipes ocorridos ao longo dos anos. É esperado que haja variação na análise de desempenhos de ferramentas avaliadas em populações específicas, em sua

maioria retrospectivamente e em momentos históricos distintos. A própria acurácia de DPE para perda do enxerto, conceito central do estudo, foi inferior à do estudo original (AUC 0,68 vs 0,75 | OR de 3,02 vs 7,4) (Olthoff et al. 2010). Ainda assim, a superioridade da elastografia em relação às demais ferramentas é incontestável, conferindo-lhe maior confiabilidade para a realidade em que foi testada, em que pese as particularidades já descritas.

Os maiores valores de MRH foram encontrados nos pacientes que evoluíram com maiores taxas de complicação (reoperação e diálise) e maior tempo de internação (hospitalar e em UTI). Ijichi et al. observaram correlação similar, notando maior tempo de UTI, no pós-transplante intervivos, entre aqueles com valores máximos acima de 2,08m/s, sem impacto na sobrevida do paciente ou do enxerto (Ijichi et al. 2014). Apesar da similaridade, o tempo médio em UTI observado por Ijichi et al. ($6,6 \pm 1,0$ dias) foi semelhante ao do grupo controle do presente estudo, podendo estar relacionado às complicações menos complexas ou específicas do transplante intervivos (não discriminadas no estudo).

Enxertos disfuncionais, pelo seu comportamento semelhante à insuficiência hepática aguda, podem afetar a função renal, promover coagulopatia com sangramento cavitário e translocação bacteriana com infecção de sítio cirúrgico (necessitando reoperações para revisões hemostáticas e limpeza de cavidade), o que claramente implica em maior tempo de internação (Wadei et al. 2016). O aumento das MRH antecedendo complicações (rejeição e trombose de artéria hepática) foi observado por Inoue e colaboradores a partir do 4PO, sem referência quanto a DPE ou perda de enxerto (Inoue et al. 2009).

A falta de correlação entre elastografia e desenvolvimento de rejeição observada (apesar da elevada incidência da última), pode se justificar pela ocorrência mais tardia

dos quadros de rejeição (mediana de 12 dias a contar da data do transplante), talvez assim, incidindo fora de uma possível janela de previsibilidade do método avaliado.

É importante citar, por fim, que os interferentes técnicos de aferição e fatores confundidores da interpretação acurada dos valores medidos, trazidos pela literatura, não foram observados no presente estudo. A falta de correlação das medidas com a presença de ascite e o IMC dos receptores descarta tais interferências na aferição, habitualmente detectadas no ato pela discrepância do IQR e queda da taxa de sucesso nas aferições. Além disso, a ausência de correlação entre as MRH e balanço hídrico (leia-se variações de status volêmico), pressão venosa central e colapsabilidade da cava (leia-se graus de congestão hepática), índice cardíaco e sangramento (leia-se perfusão hepática), indica que tais variáveis não modificaram, de maneira significativa, os resultados das aferições entre os grupos, ou o fizeram de maneira uniforme entre eles. Outra hipótese seria que o componente inflamatório da LIR e o hiperfluxo portal desde o POi já trariam, por si só, uma elevação basal de tal monta das MRH que sobreporiam o impacto dos possíveis interferentes e confundidores, que talvez sejam de fato relevantes no cenário clínico de avaliação eletiva de fibrose, e não na circunstância de um doente crítico recém transplantado.

Os achados elastográficos devem sempre ser interpretados dentro do contexto clínico, agregando informação robusta que visa preparar o cuidado intensivo e a equipe quanto ao prognóstico do paciente e do enxerto, bem como às possíveis complicações, como necessidade de reabordagem cirúrgica, risco de insuficiência renal aguda dialítica e infecções. Posiciona-se, da mesma forma, como potencial instrumento de apoio à tomada de decisões clínicas à beira-leito, como ajuste do nível de imunossupressão e preparação do paciente, da família e de toda logística do sistema. Listar paciente para retransplante é um desafio para toda a equipe. Sempre que faltam sinais evidentes de

falência hepática ou haja discordância clínico-laboratorial, a dúvida prevalece. Ferramentas mais acuradas, como a elastografia, tem o potencial de contribuir para guiar retransplante precoce em pacientes de maior risco, ou mesmo aconselhar pacientes e familiares sobre os riscos a serem enfrentados, com impacto em internação e morte. Além disso, na maior parte dos países, incluindo-se o Brasil, quando se fala em decisão de retransplante por DPE / NFP, são necessárias avaliação e outorga por uma câmara técnica composta por especialistas na área, sem definições pré-fixadas. Assim, quanto mais embasamento objetivo se fornecer, maior a chance de acerto nas condutas, proporcionando o melhor para o paciente individualmente, sem ferir a ética coletiva da política de distribuição de órgãos.

Como pontos fortes do estudo podemos identificar um desenho rigoroso, obedecendo a técnica preconizada, com elevada taxa de sucesso nas aferições, levando sempre em consideração a identificação e descrição dos possíveis fatores interferentes. Houve observância rigorosa do número de aferições proposto para cálculo de poder estatístico, o que foi facilitado pela alta incidência do desfecho primário. O ineditismo também deve ser ressaltado, com a aplicação da elastografia pela técnica do pSWE na fase inicial do pós-transplante, com o objetivo de descrever seus achados e sua associação com complicações clinicamente relevantes, inclusive comparado a outros preditores e critérios diagnósticos de disfunção. Salienta-se, ainda, a motivação prática em se buscar associar os achados da elastografia com desfechos clínicos, sem particular preocupação com sua correspondência anatomopatológica, tal como acontece com a maioria dos trabalhos realizados no cenário da hepatopatia crônica, contexto em que o grau de fibrose é sempre central. Além disso, provou-se que, diferentemente do referido cenário, em que inúmeros critérios antecedentes à aferição devam ser controlados para que não haja interferência e prejuízo à confiabilidade das medidas, no cenário pós-transplante,

independentemente de inúmeras covariáveis e possíveis interferentes, as medidas mantêm correlação com o desfecho final. Assim, buscou-se criar um método diagnóstico que agregue sensibilidade, especificidade, acurácia, de maneira não-invasiva e sem oferecer riscos ao paciente, auxiliando na identificação da disfunção primária e risco de perda precoce do enxerto, sendo de fácil aplicabilidade à beira-leito, replicável e facilmente assimilável rotineiramente pelos variados serviços. Nunca é demais ressaltar que, dada a natureza observacional, a condução do paciente é critério da equipe assistente e, portanto, o desfecho clínico aferido não foi balizado pelo achado do exame.

Como limitação do estudo, cabe mencionar a ausência de cegamento pelo operador. Porém, pelo fato da coleta de dados do paciente pelo pesquisador ter ocorrido *a posteriori*, havia ausência de informações clínicas durante a realização do primeiro exame (1PO), em geral dentro de 12 horas de sua admissão na UTI. A ausência de um segundo operador ou mesmo uma medida metacrônica pelo mesmo operador, no mesmo dia, também reduz a validação interna, apesar de ter sido uma ação deliberada, por razões éticas associadas ao contexto clínico de potencial instabilidade. As exclusões de pacientes por dificuldades técnicas, ainda que pequenas, não permitem descartar a ocorrência de viés de seleção. Ainda, as peculiaridades da natureza unicêntrica e por período curto de tempo, representam limitações adicionais. Exemplo disso é a elevada incidência de DPE encontrada, quando comparada à literatura, podendo conduzir a um viés de espectro, tornando-a um padrão-ouro imperfeito, o que pode ter elevado as medidas da estatística C da elastografia. O mesmo vale para a maior taxa de perda de enxerto em comparação com a literatura. Outra questão é o uso da tecnologia de elastografia ultrassônica de um único aparelho e de uma marca específica (pSWE/ARFI®), sendo, portanto, necessária validação com outros fabricantes e modelos.

Espera-se que os achados estimulem a aplicação da elastografia em cenários cada vez mais diversos da hepatologia e do TH, especialmente transcendendo a hepatopatia crônica e grau de fibrose. Além disso, propõe-se que os achados embasem a condução de outros estudos de natureza multicêntrica, incluindo maior número de pacientes e por maior período de tempo, visando a validação dos resultados em amostras mais diversas. Da mesma forma, estimula-se que outros desfechos sejam explorados, novos momentos de aferição no peritransplante sejam testados, e novas faixas de medidas sejam analisadas, o que possibilitaria um refinamento prognóstico por meio da estratificação por faixas de gravidade, corroborando um eventual estudo randomizado com intervenções terapêuticas baseadas nos achados da elastografia, em particular a indicação do retransplante. Com tudo isso, espera-se poder posicionar a elastografia como uma grande aliada às decisões clínicas no pós-transplante precoce, firmando as medidas de rigidez hepática como possível novo padrão-ouro para diagnóstico de disfunção primária do enxerto, redefinindo-a enquanto entidade clínica, laboratorial e elastográfica.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A EH detém elevada acurácia em diagnosticar DPE e perda precoce do enxerto quando aplicada em qualquer dos primeiros sete dias de pós-operatório de transplante hepático.

A EH é superior às outras ferramentas preditoras de perda precoce do enxerto, sejam elas variáveis isoladas (do doador, receptor ou perioperatórias) ou escores compostos de pré-alocação ou pós-operatórios, podendo ser aplicada desde o 1PO, de maneira rápida e não invasiva.

Valores elevados de MRH na EH se correlacionam com maior tempo de internação hospitalar e em UTI, assim como necessidade de terapia dialítica e reoperação.

A EH pela técnica de pSWE é viável e confiável no pós-transplante precoce, sem sofrer interferentes relevantes, sejam intrínsecos ao método ou relacionados ao contexto clínico. Fatores hemodinâmicos e de fluxo, comumente descritos, não impactam na confiabilidade de suas aferições.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

- ABTO (Associação Brasileira de Transplante de Órgãos). Relatório Brasileiro de Transplantes - 2018 [Internet]. 2018. Available from: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf
- Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293–317.
- Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, Kim WR, Charlton MR. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant*. 2012 Mar;18(3):323–31.
- Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Dumronggittigule W, Xia V, Kaldas FM, et al. Evaluation of early allograft function using the liver graft assessment following transplantation risk score model. *JAMA Surg*. 2018;153(5):436–44.
- Agopian VG, Markovic D, Klintmalm GB, Saracino G, Chapman WC, Vachharajani N, et al. Multicenter validation of the liver graft assessment following transplantation (L-GrAFT) score for assessment of early allograft dysfunction. *J Hepatol*. 2020 Sep;
- Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):65–72.
- Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008;47(2):380–4.
- Babu AS, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in chronic liver disease: Modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics*. 2016;36(7):1987–2006.
- Balbir-Gurman a, Brook OR, Chermesh I, Braun-Moscovici Y. Pneumatosis cystoides intestinalis in scleroderma-related conditions. *Intern Med J* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Feb 6];42(3):323–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432985>
- Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J, Atanasiu C, Kluger MD, Medkour F, et al. Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after

- liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Sep;37(4):347–52.
- Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist Mortality Decreases with Increased Use of Extended Criteria Donor Liver Grafts at Adult Liver Transplant Centers. *Am J Transplant*. 2007 May;7(5):1265–70.
- Bayramov N, Yilmaz S, Salahova S, Bashkiran A, Zeynalov N, Isazade E, et al. Liver Graft and Spleen Elastography After Living Liver Transplantation: Our First Results. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2446–50.
- Bertacco A, Barbieri S, Guastalla G, Boetto R, Vitale A, Zanusi G, et al. Risk Factors for Early Mortality in Liver Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2019;51(1):179–83.
- Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transplant*. 2016;22(9):1254–8.
- Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(26):5936–49.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW, Kressel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hooft L, Korevaar DA CJ. EQUATOR network [Internet]. [cited 2020 Feb 10]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology*. 2015 Dec;277(3):826–32.
- Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int*. 2013a;33(8):1138–47.
- Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2013b;45(9):762–8.
- Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Costachescu D. Intra- and Interoperator Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography—Preliminary Results. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Jul;38(7):1103–8.
- Brasil. Critério para distribuição de fígado doador cadáver para transplante. Portaria nº. 1.160 de 29 de maio de 2006, publicada no Diário Oficial da União, nº. 103 de 31

- de maio de 2006. [Internet]. Ministério da Saúde.; 2006. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt1160_29_05_2006_comp.html
- Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease—a review. *Insights Imaging*. 2016 Oct 23;7(5):735–46.
- Buderer NMF. Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the Sample Size Calculation for Sensitivity and Specificity. *Acad Emerg Med*. 1996 Sep;3(9):895–900.
- Busuttil R. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003 Jul;9(7):651–63.
- Carrón JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2010;51(1):23–34.
- Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828–35.
- Chen X-BB, Xu M-QQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014 Apr;13(2):125–37.
- Cobbold JFL, Taylor-Robinson SD. Transient elastography in acute hepatitis: All that's stiff is not fibrosis. *Hepatology*. 2008;47(2):370–2.
- Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline Values and Changes in Liver Stiffness, Measured by Transient Elastography, are Associated with Fibrosis Severity and Outcomes of Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2013 Dec 31;
- Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1118–24.
- Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012;57(2):281–7.
- Crespo G, Lens S, Gambato M, Carrión JA, Mariño Z, Londoño M-C, et al. Liver stiffness

- 1 year after transplantation predicts clinical outcomes in patients with recurrent hepatitis C. *Am J Transplant*. 2014;14(2):375–83.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
- Deschenes M, Belle SH, Krom RAF, Zetterman RK, Lake JR. Early Allograft Dysfuncion After Liver Transplantation. *Transplantation*. 1998 Aug;66(3):302–10.
- Deschênes M, Belle SH, Krom RAF, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: A definition and predictors of outcome. *Transplantation*. 1998;66(3):302–10.
- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Vol. 38, *Ultraschall in der Medizin*. 2017.
- Durand F, Antoine C, Soubrane O. Liver Transplantation in France. *Liver Transplant*. 2019 May;25(5):763–70.
- Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation?: A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2011;254(5):745–53.
- EASL-ALEH. Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
- EASL-ALEH, Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, et al. Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237–64.
- Eisenscher A, Schweg-Toffler E, Pelletier G, Jacquemard P. Rhythmic echographic palpation: echosismography—a new technic of differentiating benign and malignant tumors by ultrasonic study of tissue elasticity. *J Radiol*. 1983;64(4):255–61.
- Fedoravicius A, Charlton M. Abnormal liver tests after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2016 Apr;7(4):73–9.
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006 Apr;6(4):783–90.

- Feng S, Lai JC. Expanded Criteria Donors. *Clin Liver Dis*. 2014 Aug;18(3):633–49.
- Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: Liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1161–79.
- de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
- Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticewici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2012 Feb;19(2):e212–9.
- Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):960–74.
- Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):515–34.
- Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(1):182–236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(5):487–95.
- Golse N, Guglielmo N, El Metni A, Frosio F, Cosse C, Naili S, et al. Arterial Lactate Concentration at the End of Liver Transplantation Is an Early Predictor of Primary Graft Dysfunction. *Ann Surg*. 2019;270(1):131–8.
- González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994 Sep;20(3):565–73.
- Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009 Feb;9(2):318–26.
- Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, Wunscher U, Muller AR, Jonas S, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2003 Nov 1;16(11):794–800.
- Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: A

- systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2017;19(1):23–31.
- Hudcova J, Scopa C, Rashid J, Waqas A, Ruthazer R, Schumann R. Effect of early allograft dysfunction on outcomes following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(2):1–7.
- Ijichi H, Shirabe K, Matsumoto Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Kayashima H, et al. Evaluation of graft stiffness using acoustic radiation force impulse imaging after living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2014 Nov 9;28(11):1256–62.
- Inoue Y, Sugawara Y, Tamura S, Ohtsu H, Taguri M, Makuuchi M, et al. Validity and feasibility of transient elastography for the transplanted liver in the peritransplantation period. *Transplantation*. 2009 Jul 15;88(1):103–9.
- Janssen MWW, Druckrey-Fiskaaen KT, Omid L, Sliwinski G, Thiele C, Donaubauer B, et al. Indocyanine green R15 ratio depends directly on liver perfusion flow rate. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Mar;17(2):180–5.
- Jochmans I, Fieuws S, Monbaliu D, Pirenne J. “Model for Early Allograft Function” Outperforms “Early Allograft Dysfunction” as a Predictor of Transplant Survival. *Transplantation*. 2017 Aug;101(8):e258–64.
- Kim DG, Lee JY, Jung Y Bin, Song SH, Lee JG, Han DH, et al. Clinical significance of lactate clearance for the development of early allograft dysfunction and short-term prognosis in deceased donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(12).
- Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Crit Care Clin*. 2019;35(1):117–33.
- Kwong A, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2020 Jan 2;20(s1):193–299.
- de la Rosa G, Fondevila C, Navasa M. Liver transplantation in Spain. *Liver Transplant*. 2016 Sep;22(9):1259–64.
- Lee DH, Lee JY, Bae JS, Yi NJ, Lee KW, Suh KS, et al. Shear-wave dispersion slope from US shear-wave elastography: Detection of allograft damage after liver transplantation. *Radiology*. 2019;293(2):327–33.
- Lee SH, Joo DJ, Kim SU, Kim MS, Lee A-L, Choi GH, et al. Graft function measured by transient elastography in living donor liver transplantation: preliminary. *Transplant Proc*. 2013;45(8):3028–31.
- Levesque E, Saliba F, Benhamida S, Ichai P, Azoulay D, Adam R, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: A tool to evaluate early graft outcome after

- liver transplantation. *Liver Transplant*. 2009 Oct;15(10):1358–64.
- Liao CC, Chen TY, Tsang LC, Ou SY, Yu CY, Hsu HW, et al. The acoustic radiation force impulse elastography evaluation of liver fibrosis in posttransplantation dysfunction of living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014 Apr;46(3):876–9.
- Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic radiation force impulse elastography for the non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease patients: A systematic review & meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):1–10.
- Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E, Martus P, Pratschke J, Seehofer D, et al. Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. *Clin Transplant*. 2011 May;25(3):436–43.
- Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant*. 2013 Jan;19(1):3–26.
- Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987 Feb;19(1 Pt 3):2378–82.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864–71.
- Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of Extended Donor Criteria Liver Allograft: Is the Elevated Risk of Failure Independent of the Model for End-Stage Liver Disease Score of the Recipient? *Transplantation*. 2006 Dec 27;82(12):1653–7.
- McCaughan GW, Munn SR. Liver transplantation in Australia and New Zealand. *Liver Transplant*. 2016 Jun;22(6):830–8.
- McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien P-A. Liver transplantation using fatty livers: Always feasible? *J Hepatol*. 2011 May;54(5):1055–62.
- Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol*. 2010 Feb;52(2):206–10.
- Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis.

- Hepatology. 2008 Nov;48(5):1718–23.
- Nacif LS. Elastografia hepática em pacientes com carcinoma hepatocelular em triagem para transplante de fígado [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2014. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-24022015-105747/pt-br.php>
- Nacif LS, de Cassia Gomes C, Paranaguá-Vezozzo D, Flores Cassenote AJ, Pinheiro RS, Waisberg DR, et al. Liver Elastography in Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2020;4.
- Nacif, Lucas Souto, Andraus W, Bronze de Martino R, Rocha-Santos V, Pinheiro RS, et al. Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. *ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo)*. 2014 Sep;27(3):201–3.
- Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016a;10(7):841–59.
- Nemes B, Gámán G, Polak WG, Gelley F, Hara T, Ono S, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016b;10(7):827–39.
- Neuberger J. Liver transplantation in the United Kingdom. *Liver Transplant.* 2016 Aug;22(8):1129–35.
- Neves DB, Rusi MB, Diaz LGG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. *Einstein (São Paulo)*. 2016 Oct 24;14(4):567–72.
- Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2013 Nov 26;23(11):3040–53.
- Nightingale K. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: A Review. *Curr Med Imaging Rev.* 2011 Nov 1;7(4):328–39.
- Olmedilla L, Lisbona CJ, Pérez-Peña JM, López-Baena JA, Garutti I, Salcedo M, et al. Early Measurement of Indocyanine Green Clearance Accurately Predicts Short-Term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2016 Mar;100(3):613–20.
- Olmedilla L, Pérez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, et al. Early

- noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2009 Oct;15(10):1247–53.
- Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010 Aug;16(8):943–9.
- OPTN. Kaplan-Meier Graft Survival Rates For Transplants Performed : 2008 - 2015 [Internet]. National Data. 2015 [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>
- Organ Procurement and Transplantation Network. OPTN Policy 9: Allocation of livers and liver-intestines [Internet]. 04/02/2020. 2020 [cited 2020 Feb 6]. Available from: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf
- Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, Bell R, Shilkin KB, House AK, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transpl Surg*. 1999 Jul;5(4):261–8.
- Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell J V, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transplant*. 2015;21(1):38–46.
- Park Y, Kim SU, Park SY, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. A Novel Model to Predict Esophageal Varices in Patients with Compensated Cirrhosis Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography. Lin H-C, editor. *PLoS One*. 2015 Mar 31;10(3):e0121009.
- Pfeiffenberger J, Hornuss D, Houben P, Wehling C, von Haken R, Loszanowski V, et al. Routine liver elastography could predict actuarial survival after liver transplantation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(3):271–7.
- Pichon N, Loustaud-Ratti V, Clavel M, Carrier P, Amiel JB, Labrousse F. Value of liver stiffness measured by transient elastography in the liver transplant pre-operative evaluation of the potential deceased liver donors: preliminary study. *Clin Transplant*. 2011;25(2):E205-10.
- Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirli R, Danila M, Racean S, et al. The Influence of Food Intake on Liver Stiffness Values Assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography—Preliminary Results. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Apr;39(4):579–84.
- Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival

- Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) Score: A Novel Method to Predict Patient Survival Following Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Dec;8(12):2537–46.
- Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 2008;57(6):821–7.
- Rigamonti C, Fraquelli M, Bastiampillai AJ, Caccamo L, Reggiani P, Rossi G, et al. Transient elastography identifies liver recipients with nonviral graft disease after transplantation: a guide for liver biopsy. *Liver Transplant*. 2012 May 1;18(5):566–76.
- Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 2008;47(2):592–5.
- Salvalaggio P, Afonso RC, Felga G, Ferraz-Neto B-H. Uma proposta para graduar a gravidade de disfunção precoce do enxerto após o transplante de fígado. *Einstein (São Paulo)*. 2013;11(1):23–31.
- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
- Sanyal R, Zarzour J, Ganeshan D, Lall C, Little M, Bhargava P. Postoperative doppler evaluation of liver transplants. *Indian J Radiol Imaging*. 2014;24(4):360.
- Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The Survival Benefit of Deceased Donor Liver Transplantation as a Function of Candidate Disease Severity and Donor Quality. *Am J Transplant*. 2008 Feb;8(2):419–25.
- Schmillevitch J, Chammas MC, Pugliese V, Abdala E, Rizzon AC, Alves V, et al. Elastografia ARFI (Acoustic radiation force impulse) comparada com biópsia na avaliação de fibrose hepática após transplante: estudo transversal diagnóstico. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(6):513–8.
- Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Degli Esposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: Invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol*. 2012a;56(4):840–7.
- Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Degli Esposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: Invasive but useful for the management of liver

- recipients. *J Hepatol.* 2012b;56(4):840–7.
- Silberhumer GR, Rahmel A, Karam V, Gonen M, Gyoeri G, Kern B, et al. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: The Eurotransplant experience. *Transpl Int.* 2013;26(10):990–8.
- Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *Eur J Radiol.* 2012;81(12):4112–8.
- Steyerberg EW, Bleeker SE, Moll HA, Grobbee DE, Moons KG. Internal and external validation of predictive models: A simulation study of bias and precision in small samples. *J Clin Epidemiol.* 2003 May;56(5):441–7.
- Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJJ., Eijkemans MJ., Vergouwe Y, Habbema JDF. Internal validation of predictive models. *J Clin Epidemiol.* 2001 Aug;54(8):774–81.
- Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? A new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int.* 2010;23(10):1023–32.
- Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: Risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Oct;20(4):829–38.
- Transplantes RB De. Rbt (2011-2018). 2018;1–98. Available from: www.abto.org.br
- Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: Analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transplant.* 2007 Feb;13(2):227–33.
- Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017 May;21(2):289–301.
- Wadei HM, Lee DD, Croome KP, Mai ML, Golan E, Brotman R, et al. Early Allograft Dysfunction After Liver Transplantation Is Associated With Short- and Long-Term Kidney Function Impairment. *Am J Transplant.* 2016 Mar;16(3):850–9.
- Wagener G, Raffel B, Young AT, Minhaz M, Emond J. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2013 May;19(5):534–42.
- Weiss S, Kotsch K, Francuski M, Reutzel-Selke A, Mantouvalou L, Klemz R, et al. Brain

- Death Activates Donor Organs and Is Associated with a Worse I/R Injury After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jun;7(6):1584–93.
- Wildner D, Strobel D, Konturek PC, Görtz RS, Croner RS, Neurath MF, et al. Impact of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Clinical Practice of Patients after Orthotopic Liver Transplantation. *Med Sci Monit*. 2014;20:2027–35.
- Yeh W-C, Li P-C, Jeng Y-M, Hsu H-C, Kuo P-L, Li M-L, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol*. 2002 Apr;28(4):467–74.
- Ying L, Lin X, Xie ZL, Tang FY, Hu YP, Shi KQ. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2798–805.
- Yoon KT, Lim SM, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1682–91.
- Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;10(7):434–40.

Apêndice A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: DESEMPENHO DO ARFI COMO PREDITOR DE DISFUNÇÕES PRECOSES DE ENXERTO EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO

Pesquisador Responsável: Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Versão: 2'

Pesquisador Executante: Guilherme Marques Andrade

CAAE: 51780215.3.0000.0068

Co-autores: Alberto Queiroz Farias Denise Paranaguá Vezozzo Flair José Carrilho Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Instituição: HCFMUSP

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13723

Número do Parecer: 1.455.859

Data da Relatoria: 16/03/2016

Apresentação do Projeto: Trata-se de estudo prospectivo em transplantados hepáticos para verificar a sensibilidade e especificidade da avaliação ultrasonográfica da elastografia do fígado transplantado e o desfecho do transplante. O estudo será objeto de obtenção de título acadêmico de doutorado do aluno Guilherme Marques Andrade sob orientação do Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson.

Objetivo da Pesquisa: Determinar a sensibilidade e a especificidade da avaliação elastográfica hepática após transplante para detecção de disfunção precoce do enxerto e desfecho do transplante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O método empregado praticamente não interfere com a rotina assistencial e não impõe risco significativo aos participantes. Poderá haver benefício ao indivíduo de obter informação diagnóstica do estado de função do enxerto por um método não invasivo, caso a técnica seja eficiente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é relevante e não adiciona risco ao cuidado dos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Solicitações atendidas.

Recomendações: Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante o CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 16 de Março de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Apêndice B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo (s)

Essas informações são fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo estimar o funcionamento e cicatrização do enxerto hepático em pacientes submetidos a transplante de fígado, como o sr (a). Essa avaliação será feita por um exame não invasivo denominado ARFI, semelhante a uma Ultrassonografia. A avaliação da resistência do tecido é um índice para determinarmos o comprometimento desses órgãos nas pessoas que receberam transplante de fígado como o sr (a). Hoje em dia, o diagnóstico da disfunção é feito baseado em exames de sangue e biopsia do fígado, não havendo exames não invasivos que possam diagnosticá-la. O presente estudo tem como objetivo avaliar um exame de imagem (o ARFI) para diagnóstico precoce de possíveis problemas do órgão transplantado, permitindo que a equipe tome atitudes de modificação desses problemas.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Procedimentos específicos do presente estudo – os pacientes que aceitarem participar do estudo serão submetidos aos seguintes procedimentos, além de todos os demais que são realizados conforme a necessidade clínica (exames que não são específicos do estudo e cuja solicitação ficará a critério do seu médico). São propostos quatro procedimentos:

a) entrevista para esclarecimento dos termos do estudo, se possível tão logo o paciente seja convocado para o transplante de fígado ou no primeiro dia pós-transplante;

b) consulta ao prontuário médico - solicitamos sua autorização para consultar as informações que estão em seu prontuário e os resultados dos exames laboratoriais, de imagem e endoscopias disponíveis no seu prontuário médico e que foram solicitados pelo seu médico como parte da sua avaliação.

c) realização do exame de elastografia - trata-se de um exame semelhante a uma ultrassonografia, para quantificar o grau do comprometimento do fígado; utilizaremos o equipamento do ARFI. O exame será realizado 01 (uma) vez ao dia nos primeiros 7 dias do pós-operatório do transplante, com duração média de 10 a 20 minutos, à beira-leito.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Após o transplante de fígado, enquanto o paciente permanecer internado na UTI ou na enfermaria, são solicitados exames e avaliações de rotina, pelo seu próprio médico. Esses exames

não são específicos do presente estudo e são realizados independentemente da participação ou não no projeto. Esses exames incluem:

a) coletas de sangue: realizadas geralmente em veias do braço ou coletado diretamente do cateter venoso quando o paciente estiver em uso dele; utilizaremos os resultados dos exames de rotina que estiverem disponíveis no prontuário e que sejam necessários para confirmar a causa da doença do fígado.

b) exames de imagem (como radiografias, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética) eventualmente solicitados para complemento do diagnóstico;

c) endoscopia digestiva, com diversas finalidades

c) outros exames, como biópsias, podem ser necessários de acordo com o quadro clínico e para confirmar o diagnóstico e serão explicados pelo seu médico assistente. Não são necessários para o presente estudo.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

ARFI – o exame será realizado à beira leito (doentes internados em UTI) ou na sala de exames (doentes internados em enfermaria). Como já dito, ele será realizado diariamente até o sétimo dia de internação. O paciente deverá ficar quatro horas em jejum antes do exame. O exame não é invasivo, não envolve coleta de material, punções e consiste em colocar o transdutor (parte do aparelho) na pele no paciente, na região do fígado, para medir o grau de endurecimento (resistência do tecido).

Exames de imagem – a ultrassonografia de abdome é um exame não invasivo, não envolve coleta de material, punções e consiste em colocar o transdutor (parte do aparelho) na pele no paciente, para examinar os órgãos do abdome.

5 – Benefícios para o participante

A literatura médica tem demonstrado que a elastografia avalia melhor os órgãos porque permite medir o grau de endurecimento de uma área maior do fígado do que a biópsia. Isso ocorre porque a biópsia retira um fragmento pequeno do fígado, que pode não representar adequadamente as alterações que são difusas no órgão. Chamamos esse problema de efeito de amostragem. A elastografia, por não ser invasiva, pode ser repetida várias vezes ao longo do tratamento, se for necessário, para avaliar se a doença está progredindo. Em muitos países europeus, as biópsias de controle (repetir a biópsia para verificar a melhora ou piora do quadro) têm sido substituídas pela elastografia. No Brasil, essa tecnologia é muito cara e não coberta pelo SUS ou pelos convênios ou planos de saúde e por isso pouco utilizada na rede pública. O paciente que concordar em participar do estudo se beneficia do resultado do exame, melhorando a

qualidade do seu acompanhamento médico, além de contribuir para o melhor entendimento científico da doença que apresenta e para o desenvolvimento de futuros tratamentos de outras pessoas.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Independentemente da participação no estudo, o paciente terá todo o atendimento voltado para o diagnóstico e tratamento do fígado, do mesmo modo que os demais pacientes atendidos na instituição. A possibilidade da realização da elastografia poderá proporcionar a identificação mais precocemente da progressão da doença e dos riscos de complicações. Na instituição, o método que utilizamos de rotina é a biópsia do fígado, que não tem vantagens em relação à elastografia porque é um método invasivo.

7 – Garantia de acesso – contatos em caso de dúvidas quanto ao estudo ou o exame em questão

Em qualquer etapa do estudo, o Sr(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas

O principal investigador é o Dr. *Guilherme Marques Andrade*, que pode ser encontrado no endereço: *Serviço de Gastroenterologia Clínica. Instituto Central, 9 andar, sala 9117. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, São Paulo.* Telefone(s) 2661-6354.

- Coordenação do Transplante de Fígado (enfermeira de plantão): 11-97144-3448
- Telefone do Pesquisador – Dr. Guilherme: 11-98558-9201

Se o Sr (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17 ou 18. E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

O paciente terá o direito de solicitar esclarecimentos a qualquer momento, dirigindo suas dúvidas a qualquer um dos investigadores a qualquer momento. Essas informações incluem, porém não se limitam, à indicação dos procedimentos, benefícios e riscos. O paciente é livre para decidir se quer participar ou não desse estudo, tendo o direito de solicitar esclarecimentos em qualquer fase da pesquisa. O paciente não está obrigado a nenhum compromisso, podendo retirar o seu consentimento a qualquer momento, sem que isso implique qualquer tipo de prejuízo em relação ao tratamento que recebe ou receberá na instituição, ficando claro e garantido que terá

direito a receber o mesmo tratamento dispensado aos demais pacientes do Hospital das Clínicas. Os pesquisadores se comprometem a tratar no complexo HCFMUSP quaisquer danos à saúde decorrentes direta ou indiretamente da pesquisa, inclusive aqueles surgidos em situação de emergência.

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente

Os dados obtidos no presente estudo serão tratados de forma anônima e somente os investigadores do estudo terão acesso a esses dados, que serão mantidos de forma estritamente confidencial. Fica assegurado o direito à confidencialidade, sigilo e privacidade do paciente, conforme preceitua o código de ética médica.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

O direito é assegurado em todas as etapas do projeto.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa

Fica assegurado ao paciente demandar por indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, conforme as leis do país. A aceitação em participar do estudo não implica renúncia a esse direito.

12 – Armazenamento de amostras em biorrepositório

Não será necessária coleta de amostras ou seu armazenamento.

Há necessidade de consultá-lo para autorizar o uso deste material doado ou os dados obtidos em outras pesquisas científicas?

(.....) *SIM. Eu quero ser consultado para autorizar a cada pesquisa futura na qual será utilizado com o meu material.*

(....) *NÃO. Eu dispenso a autorização futura para cada pesquisa e estou informado(a) que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.*

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Elastografia hepática como preditora de disfunção primária e complicações relacionadas ao enxerto em pacientes transplantados**

de fígado”. Eu discuti com o Dr. *Guilherme Marques Andrade* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha* Data ____/____/____

*para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo A

STARD *CHECKLIST*

Section and Topic	Item #		On page #
TITLE/ABSTRACT/ KEYWORDS	1	Identify the article as a study of diagnostic accuracy (recommend MeSH heading 'sensitivity and specificity').	
INTRODUCTION	2	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups.	
METHODS			
<i>Participants</i>	3	The study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where data were collected.	
	4	Participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index tests or the reference standard?	
	5	Participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in item 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.	
	6	Data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?	
<i>Test methods</i>	7	The reference standard and its rationale.	
	8	Technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.	
	9	Definition of and rationale for the units, cut-offs and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.	
	10	The number, training and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.	
	11	Whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.	
<i>Statistical methods</i>	12	Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
	13	Methods for calculating test reproducibility, if done.	
RESULTS			
<i>Participants</i>	14	When study was performed, including beginning and end dates of recruitment.	
	15	Clinical and demographic characteristics of the study population (at least information on age, gender, spectrum of presenting symptoms).	
	16	The number of participants satisfying the criteria for inclusion who did or did not undergo the index tests and/or the reference standard; describe why participants failed to undergo either test (a flow diagram is strongly recommended).	
<i>Test results</i>	17	Time-interval between the index tests and the reference standard, and any treatment administered in between.	
	18	Distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; other diagnoses in participants without the target condition.	
	19	A cross tabulation of the results of the index tests (including indeterminate and missing results) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results by the results of the reference standard.	
	20	Any adverse events from performing the index tests or the reference standard.	
<i>Estimates</i>	21	Estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e.g. 95% confidence intervals).	
	22	How indeterminate results, missing data and outliers of the index tests were handled.	
	23	Estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants, readers or centers, if done.	
	24	Estimates of test reproducibility, if done.	
DISCUSSION	25	Discuss the clinical applicability of the study findings.	

Anexo B

IMAGENS

Enxerto de aspecto “bom” e consistência “amolecida”

Enxerto de aspecto “vinhoso” e consistência “borrachosa”

Enxerto de aspecto “ruim” e consistência “endurecida”

Imagem ilustrativa do cenário de realização dos exames

Imagem ilustrativa do posicionamento do transdutor em relação à ferida operatória