ESTEBAN HORACIO GONZALEZ DOMINGUEZ

Avaliação da disfunção precoce do enxerto pela taxa de depuração plasmática do verde de indocianina no pós-operatório imediato de 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. Wellington Andraus

São Paulo 2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dominguez, Esteban Horacio Gonzalez
Avaliação da "disfunção precoce do enxerto" por
meio da taxa de eliminação plasmática do verde de
indocianina medido por pulsodensitometria no pósoperatório de transplante hepático / Esteban Horacio
Gonzalez Dominguez. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia. Orientador: Wellington Andraus.

Descritores: 1.Transplante de fígado 2.Falência hepática 3.Sobrevivência de enxerto 4.Fibrose 5.Verde de indocianina 6.Cuidados pós-operatórios

USP/FM/DBD-129/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa, Natália, meu amor, minha companheira em todo momento, pilar fundamental na minha vida.

À meus filhos, Amélia, Camila y Eduardo razão da minha existência.

Dedico a conclusão desta tese à memória da minha boa amiga Gabriela Vintimilla, que lamentavelmente faleceu na lista de transplante hepático na minha cidade, Cuenca-Equador. Ela foi a principal inspiração e motivação para escolher minha especialidade e esta linha de pesquisa, não descansarei até levar à minha cidade a esperança de vida que minha amiga, Gaby, não teve.

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese não seria possível sem ajuda de diversas pessoas que participaram de forma direta ou indireta.

Ao meu professor titular, Professor Luiz Augusto Carneiro D´ Albuquerque, pelo seu apoio, e pelo o exemplo de profissionalismo e dedicação

Ao meu orientador, professor Wellington Andraus, grande idealizador da investigação, obrigado professor por todo o apoio, pela oportunidade e orientações que o senhor me deu desde a época da residência.

Ao professor Luis Marcelo, obrigado pela abertura e orientações na unidade de terapia intensiva de gastroenterologia.

Ao Dr Guilherme Andrade, pela sua amizade e abertura na unidade de terapia intensiva.

Aos meus amigos e colegas Gabriel Jabur e Felipe Castro pela amizade e assistência na realização dos exames, muitas das vezes ultrapassando os horários de trabalho da residência.

A toda a equipe de transplante hepático do Hospital das Clínicas, por todo o apoio, incentivo, orientações, conselhos muito importantes na realização deste trabalho.

Normatização adotada

Esta dissertação 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

<u>Sumário</u>

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	01
2	OBJETIVOS	06
3	MÉTODOS	07
3.1	Desenho do estudo	07
3.2	Apectos éticos	07
3.3	Material	08
3.4	Critérios de inclusão e exlusão	08
3.5	Variáveis estudadas	08
3.6	Análise histológica da lesão de Isquemia e Reperfusão	09
3.7	Preditores	10
3.8	Análise estatistica	14
4	RESULTADOS	15
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÕES	38
7	REFERÊNCIAS	40
Q	ANEYOS	40

Lista

ABREVIATURAS E SIGLAS

AST Aspartato aminotransferase

ALT Alanino aminotransferase

BT Bilirrubina total

BD Bilirrubina direta

CBP Cirrose biliar primária

CBS Cirrose biliar secundária

CH Cirrose hepática

cm Centímetros

cm2 Centímetros ao quadrado

cm/s Centímetros por segundo

CTP Child-Turcotte-Pugh

DP Desvio padrão

DPE Disfunção precoce do enxerto

DRI Índice de risco doador

EP Erro padrão

ET-DRI Índice de risco para os dadores do Euro-transplante

FA Fosfatase alcalina

GGT Gama glutamil transferase

g/dL Grama por decilitro

g/L Grama por litro

IC Intervalo de confiança

IMC Índice de massa corporal

INR Relação normalizada internacional

ICG-PDR Depuração plasmática de verde de indocianina

ICG-R15 Taxa de retenção do verde de indocianaina em 15 min

MELD Modelo para doença hepática terminal

MEAF Modelo de função precoce do enxerto

m/s Metros por segundo

NASH Esteato-hepatite não alcoólica

NFP Não funcionamento primário

ng/dl Nanogramo por decilitro

OH Alcoólica

OR Razão de chances

ROC Característica de operação do receptor

TF Transplante de fígado

TP Tempo de protrombina

VI Verde de indocianina

VHB Vírus da hepatite B

VHC Vírus da hepatite C

U/L Unidades por litro

UTI Unidade de terapia intensiva

Tabelas e Figuras

Tabela 1.	Características clínicas e laboratoriais dos 40 pacientes	16
Tabela 2.	Estatísticas descritivas das variáveis qualitativas avaliadas no estudo, incluindo frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC95%)	17
Tabela 3.	Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas avaliadas no estudo, incluindo frequência média, desvio padrão (DP), mediana, percentis 25 (P25) e 75 (P75), mínimo e máximo	19

Figura 1.	Aparelho Limon (Impulse Medical System, Munique, Alemanha) e método não invasivo de medição do verde de indocianina.	4
Figura 2.	Planilha e informes dos dados obtidos pelo monitor do aparelho Limon (Impulse Medical System, Munique, Alemanha).	11
Figura 3.	Organograma dos pacientes estudados no presente estudo.	13
Figura 4.	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos.	20
Figura 5	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taca de retenção do verde de indocianina em 15 minutos nos diferentes tempos.	21
Figura 6.	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo disfunção precoce do enxerto (Definição de Wagener).	22
Figura 7	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo disfunção precoce do enxerto (Definição de Olthoff).	23
Figura 8.	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção do verde de indocianina em 15 minutos nos diferentes tempos segundo disfunção precoce do enxerto (Definição de Wagener).	24

Figura 9.	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção nos 15 minutos nos diferentes tempos segundo disfunção precoce do enxerto (Definição de Olthoff).	25
Figura 10	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo grau de lesão isquemia e reperfusão nos enxertos.	26
Figura 11	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção de verde em 15 minutos nos diferentes tempos segundo grau de lesão isquemia e reperfusão nos enxertos hepáticos.	27
Figura 12.	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo DRI > 1,5 (baseado na mediana).	20
		28
Figura 13.	Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo desfecho negativo (perda do enxerto ou óbito do paciente).	29

RESUMO

Dominguez, Esteban Horacio Gonzalez. Avaliação da disfunção precoce do enxerto pela taxa de depuração plasmática do verde de indocianina no pósoperatório imediato de transplante hepático [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: O Transplante de fígado evoluiu nas últimas décadas, sempre em busca de melhorar a sobrevida do paciente e do enxerto. Importante causa de morbi-mortalidade é a disfunção precoce do enxerto (DPE) e o não funcionamento primário do enxerto (NFP). Diversos biomarcadores vem sendo estudados, porém ainda não há um consenso. Com isso tivemos a hipótese científica de avaliar e quantificar a função hepática avaliada pele verde de indocianina (VI) após o transplante de fígado. OBJETIVO: Avaliar a disfunção precoce do enxerto pela taxa de depuração plasmática do (VI) no pósoperatório imediato de transplante hepático. MÉTODO: Estudo clinico, de julho de 2014 a junho de 2015, prospectivo e observacional. Um total de 40 pacientes fizeram parte desta análise pela pulso-densitometria, usando o sistema de Limon (Impulse Medical System, Munique, Alemanha). Foram avaliados também o índice de risco de doadores (DRI), os critérios de Wagener e de Olthoff e preditores prognósticos pós-transplante de fígado. Todos os testes realizados levaram em consideração um α bidirecional de 0,05 e intervalo de confiança (IC) de 95% e foram realizados com apoio computacional dos softwares IBM SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences) e Excel 2016® (Microsoft Office). RESULTADOS: Um total de 40 pacientes foram avaliados. A idade média foi de 53 anos e a maioria do sexo masculino (70%). A etiologia da cirrose mais comum foi hepatite por vírus C (42,5%). Os pacientes eram Child C em 45% dos casos. A taxa de retenção o verde de indocianina em 15 minutos (R15) permaneceu aumentada nos dias 1 e 3 de pós operatório (>10%) e normalizou no 7º dia de pós operatório (<10%). A taxa de depuração manteve valores normais, com 18,5% no 1º dia; 20,3 no 3º e 20,4 no 7º dia pós operatório. A comparação com os critérios de Olthoff e Wagener não mostrou diferença estatística (p=0,467 e p=0,178). comparação com DRI >1,5 encontrou-se p=0,066, e com desfecho negativo (Perda do enxerto ou óbito) em p=0,063. A depuração do verde de indocianina mostrou relação significativa com o grau de lesão histológica pós isquemia e reperfusão (p=0,030). CONCLUSÃO: A reserva funcional hepática apresentase diminuída no pós operatório recente de transplante de fígado com melhora ao final da primeira semana. A depuração hepática do verde de indocianina não relaciona-se com a disfunção precoce do enxerto avaliada pelos critérios de Oltoff e Wagener. Por outro lado ela tem uma relação significativa inversamente proporcional ao grau da lesão hepática pós isquemia e reperfusão.

Descritores: 1.transplante de fígado; 2. Falência hepática; 3. Sobrevida do enxerto.

<u>SUMARRY</u>

Dominguez, Esteban Horacio Gonzalez. Evaluation of early graft dysfunction by indocyanine green plasma clearance rate in the immediate postoperative period of liver transplantation [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

INTRODUCTION: Liver transplantation has evolved in the last decades, always seeking to improve patient and graft survival. Important cause of morbidity and mortality is early graft dysfunction (EGD) and primary non-graft function (NGF). Several biomarkers have been studied, but there is still no consensus. With this we had the scientific hypothesis to evaluate and quantify the hepatic function evaluated by indocyanine green (IG) after liver transplantation. OBJECTIVE: To evaluate the early graft dysfunction by the plasma clearance rate of (IG) in the immediate postoperative period of liver transplantation. METHOD: Clinical study, from July 2014 to June 2015, prospective and observational. A total of 40 patients were part of this analysis by pulse-densitometry, using the Limon system (Impulse Medical System, Munich, Germany). Donor risk index (DRI), Wagener and Olthoff criteria, and prognostic predictors after transplantation were also evaluated. All the tests performed into account a bidirectional α of 0.05 and a 95% confidence interval (CI) and were performed with computational support of the software IBM SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences) and Excel 2016 (Microsoft Office). RESULTS: A total of 40 patients were evaluated. The mean age was 53 years and the majority of them was male (70%). The most common etiology of cirrhosis was C virus hepatitis (42.5%). The patients were Child C in 45% of cases. The indocyanine green retention rate in 15 minutes (R15) was increased on days 1 and 3 postoperatively (> 10%) and normalized on the 7th postoperative day (<10%). The ICG clearance rate maintained normal values, with 18.5% in the 1st day; 20.3 in the 3rd and 20.4 in the 7th postoperative day. The comparison with Olthoff and Wagener criteria showed no statistical difference (p=0,467 e p=0,178). In the comparison with DRI > 1.5 a p = 0.066 was found; and with negative outcome (Loss of graft or death) a p = 0.063 was found. The clearance of indocyanine green showed a significant relation with the degree of histological lesion after ischemia and reperfusion (p = 0.030). CONCLUSION: The liver functional reserve is decreased in the recent postoperative period of liver transplantation with improvement at the end of the first week. Hepatic clearance of indocyanine green is not related to early graft dysfunction assessed by Oltoff and Wagener criteria. On the other hand, it has a significant relationship inversely proportional to the degree of ischemia and reperfusion hepatic injury.

Descriptors: 1. liver transplantation; 2. Hepatic failure; 3. Graft survival.

1. Introdução

O transplante de fígado é o tratamento reconhecido como padrão ouro para tratamento de doença hepática em estágio terminal 1. A taxa de sobrevida dos pacientes e enxerto vêm aumentando nos útimos anos. Ao longo das últimas décadas, estudos vem sendo realizados sobre prognósticos no pós operatório do transplante hepático, com o uso de marcadoresclínicas, laboratoriais e de função hepática com a intenção de obter os melhores resultados de sobrevida do enxerto e do paciente 1,2. No entanto, não é consenso na literatura quais são os métodos ou marcadores (biomarcadores ou análises laboratoriais) que devem ser utilizados para a avaliação da função do enxerto hepático no pós transplante de fígado.

A disfunção precoce do enxerto (DPE), segundo Royston P et al em 2006 3, está associada com uma pior sobrevida do enxerto e paciente 3; e é definida com a presença de uma ou mais das seguintes análises laboratoriais no pós-operatório do transplante de fígado (TF): bilirrubina ≥ 10mg/dl no dia 7 de pós operatório, INR ≥ 1.6 no dia 7 de pós operatório; AST / ALT ≥ 2000 U/l dentro dos primeiros 7 dias pós transplante 3. A DPE é dependente de fatores relacionados ao doador, ao enxerto, a técnica cirúrgica e ao receptor 3. O não funcionamento primário (NFP) do enxerto hepático é definido por Makowka et al 4 em 1987 como a necessidade de re-transplante ou óbito do paciente nas primeiras 72 horas após o transplante 4. Níveis séricos de transaminases (AST e ALT) e bilirrubina em receptores são conhecidos indicadores de DPE durante a primeira semana após o transplante de fígado. Este critério foi previamente validado no contexto da escala MELD segundo o *índice de Wagener* 5, ou seja, quando MELD for superior a 19 no quinto dia de pós-operatório de transplante hepático se torna critério positivo para DPE. O critério Olthoff 6 foi definido

como um nível de bilirrubina total > 10 mg/dL ou um INR > 1,6 no dia de pósoperatório 7 ou um AST ou ALT nível> 2000 UI / L dentro dos primeiros 7 dias. Estudos avaliaram os critérios de Wagener ⁵ e Olthoff ⁶; e demonstraram uma forte associação clínica com a sobrevida do enxerto e do paciente em seis meses de seguimento nos pós transplante de fígado ^{5,6}.

Estudos clinicos vem sendo realizados ao longo das últimas décadas com o objetivo de avaliar e melhorar os parâmetros e resultados clínicos desses pacientes no pós TF ^{7,8}. Pacientes que desenvolvem DPE apresentam maior mortalidade quando comparado com os que não tiveram ^{9,10}. Com isso, vários critérios têm sido propostos como índices prognósticos para DPE e complicações após o transplante de fígado ^{5,6,9}. Além disso, a busca de novos métodos e biomarcadores mais objetivos ainda está em curso, e continua sendo um grande desafio nesses pacientes, especialmente em relação aos marcadores que possam prever uma série de complicações clínicas.

O verde de indocianina (VI) é um corante sintético não-tóxico. O VI tem sido amplamente descrito como um marcador para a função e perfusão hepática 11,12. A função hepática avaliada pelo verde de indocianina é fundamentada pela taxa de depuração plasmática e pelo tempo de retenção do verde de indocianina em 15 minutos. A dinâmica de sua depuração plasmática tendo sido extensivamente utilizada na avaliação da função do fígado e do fluxo sanguíneo hepático¹¹. Estudos anteriores, usando métodos invasivos descobriram que as taxas normais de depuração do verde de indocianina é de até 200 ml/minuto após 24 horas do procedimento de transplante de fígado e tem uma associação com a função do enxerto ¹². Além de demonstrar que métodos invasivos e não invasivos estão fortemente

associados 13, e que podem também ser usados como um biomarcadores precisos para a lesão de reperfusão 12. Resultados semelhantes foram relatados com métodos não-invasivos14, como no caso da pulso-densitometria, usando o sistema de Limon (Impulse Medical System, Munique, Alemanha) 15,16.



Figura 1: Aparelho Limon (Impulse Medical System, Munique, Alemanha) e maneira não invasiva de medição do verde de indocianina.

Outros estudos, para avaliar a função inicial do enxerto usaram parâmetros específicos do fígado, tais como os níveis de transaminases, tempo de protrombina e os níveis de bilirrubina, para a classificação do enxerto durante a primeira semana de pós-operatório 7, 17. Por exemplo, Deschennes et al. 9 desenvolveram a definição de DPE de início utilizando uma combinação de bilirrubina, protrombina e parâmetros de encefalopatia hepática com base no banco de dados de Transplante de Fígado do The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), e este modelo foi capaz de prever os grupos de pacientes com a pior função do sobrevivência 9. Porém os parâmetros são subjetivos como o grau de encefalopatia hepática, dependendo de uma avaliação clinica específica.

Não temos conhecimento de literatura sobre quaisquer estudos anteriores que avaliaram o desempenho do VI para caracterizar a DPE, com isso, estabelecemos a hipótese diagnóstica para avaliar o poder de previsão em comparação com os critérios de DPE como o Índice de Wagener, Olthoff e o Índice de risco doador (DRI) e em relação às complicações precoces após o transplante de fígado. Diante dessa lacuna na literatura, o intuito do trabalho foi avaliar os *critérios de Wagener* ⁵, *Olthoff* ⁶, DRI e comparar com os resultados da depuração plasmática do verde de indocianina como marcadores prognósticos para complicações pós-transplante.

2. Objetivos

1. Geral:

Avaliar a função hepática (taxa de depuração plasmática, tempo de retenção em 15 minutos) e a disfunção precoce do enxerto pelo verde de indocianina no pós operatório de transplante de fígado.

2. Específicos:

> [1] Avaliar o impacto da taxa de depuração plasmática e do tempo de retenção do verde indocianina em 15 minutos com o desfecho negativo (perda do enxerto ou óbito do paciente).

3. Métodos

3.1 Desenho do estudo

Este é um estudo clínico, prospectivo e observacional para avaliar a depuração plasmática do verde de indocianina medido por pulsodensitometria. Foram avaliados também o DRI, os critérios de Wagener e de Olthoff para DPE, como preditores prognósticos de complicações pós-transplante de fígado. A descrição foi feita em conformidade com as orientações STROBE (reforco da Comunicação de estudos observacionais em Epidemiologia) 18 . Um total de 40 pacientes fizeram parte desta análise.

Aspectos Éticos 3.2

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq, HC-FMUSP), Plataforma Brasil e foram respeitadas as normas de conduta e os princípios éticos, segundo a Declaração de Helsingue (1975) - 6ª revisão, realizada na 59^a Assembléia Médica Mundial, em Seul, Coréia do Sul, em outubro de 2008.

Os pacientes selecionados para o trabalho foram esclarecidos e informados sobre o mesmo, e assim aceitaram e concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sobre os moldes éticos da Plataforma Brasil e CAPPesq.

3.3 Material

Todos os dados foram coletados de pacientes que chegaram ao ambulatório de Transplante de fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes foram acompanhados durante todo o percurso de cuidados no pós operatório. O recrutamento de pacientes e o acompanhamento ocorreram entre o período de julho de 2014 a junho de 2015, sendo os dados coletados por um só profissional e inseridos em uma plataforma de armazenamento de dados (RedCap) previamente desenhada.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos todos os pacientes submetidos a transplante hepático de doador falecido de qualquer etiologia no período de estudo.

Foram excluídos os pacientes que se recusaram a participar do estudo, assim como os pacientes que foram submetidos a transplante de doador vivo, bem como aqueles alérgicos ao corante de verde de indocianina.

3.5 Variáveis estudadas

Dentre as variáveis estudadas selecionamos de acordo com os seguintes desfechos de interesses: 1. tempo de permanência hospitalar definido como o tempo entre a admissão e a alta hospitalar; 2. tempo de permanência em UTI; 3. complicações biliares definidas como quaisquer

eventos adversos, como fístula do ducto biliar, biloma, ou estenose do ducto biliar; 4. complicações vasculares definidas como condições, incluindo trombose da artéria hepática, trombose da veia porta e estenose da anastomose da artéria hepática; 5. infecção definida como condições incluindo sepse, infecção por citomegalovírus, infecção de ferida operatória, choque séptico e infecção do trato urinário. 6. Outros resultados incluíram hemorragia, rejeição aguda, necessidade de cirurgia secundária à hemorragia, morte secundária a fatores associados ao procedimento de transplante, falência do enxerto, e necessidade aguda de hemodiálise. Definiu-se pacientes com insuficiência renal crônica aqueles em que a condição exigia hemodiálise por mais de oito semanas, enquanto que,os pacientes com insuficiência renal aguda a necessidade de hemodiálise era por menos de oito semanas. Todas as medidas de resultados foram coletadas a partir da data do transplante até três meses após a cirurgia.

Análise histológica da lesão de Isquemia e Reperfusão. 3.6

Foram realizadas biópsias do fígadao em tempo-zero em todos os pacientes transplantados que participaram do nosso estudo. Foi definido como biópsias hepáticas do tempo-zero as obtidas imediatamente pós a reperfusão. Com o intuito de estudar a relação do grau de lesão de reperfusão com a evolução do paciente no pós operatório do transplante hepático e comparar os dados da lesão de reperfusão com o resultado da depuração plasmática do verde de indocianina, assim como o potencial destas para predizer complicações no pós transplante de fígado.

Para graduar a intensidade da lesão foram utilizados os seguintes parâmetros histológicos (S. ABRAHAM, MD, AND E. E. FURTH, MD Quantitative Evaluation of Histological Features in "Time-Zero" Liver Allograft Biopsies as Predictors of Rejection or Graft Failure: Receiver-Operating Characteristic Analysis Application. HUMAN PATHOLOGY Volume 27, No. 10)¹⁹ de graduação: infiltrado neutrofílico, edema celular, hemorragia de zona 3, necroses de zona 3, colestase e células apoptóticas. Os primeiros cinco foram classificados em uma escala de 0 a 10, sendo 0 representando por nenhuma anormalidade.

A colestase foi definida como a presença de pigmento de bilirrubina intracelular ou intracanalicular. a pontuação histológica para colestase foi atribuída pela análise da porcentagem de zonas afetadas. Por exemplo, se 30% dos hepatócitos foram envolvidos pelo processo, recebe uma pontuação de 3. A necrose e hemorragia, quando presentes, foram pontuados pelo mesmo processo descrito para a colestase. O edema foi definido como um aumento do tamanho dos hepatócitos.

3.7 Preditores

Preditores incluíram medidas de taxa de depuração plasmática e retenção do verde de indocianina, bem como os critérios de DPE de *Olthoff*, *Wagener* e o *DRI* índice de risco dos doadores. O *DRI* avalia a qualidade dos enxertos, que se baseam em sete fatores dos doadores (localização do doador, idade do doador, raça, altura, causa morte, e tempo de esquemia).

Os testes laboratorias foram realizados diariamente no pós transplante nos períodos nescessários para verificar os critérios de DPE.

As análises do verde de indocianina foram realizadas no período de julho de 2014 a junho de 2015, e foram avaliadas a taxa de depuração plasmática e de retenção do verde de indocianina em 15 minutos. Foram medidos utilizando o método de Limon no primeiro, terceiro e sétimo dias de pós-operatório.



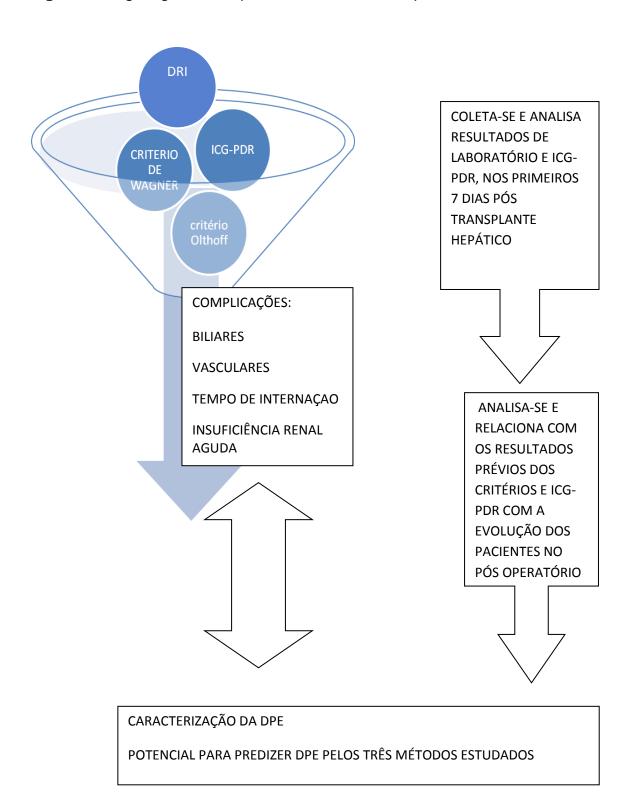
Figura 2 – Planilha e informes dos dados obtidos pelo monitor do aparelho Limon (Impulse Medical System, Munique, Alemanha).

O *critério Olthoff* foi definido como um nível de bilirrubina total > 10 mg/dL ou um INR > 1,6 no dia de pós-operatório 7 ou um AST ou ALT nível> 2000 UI / L dentro dos primeiros 7 dias ⁶.

Critério de Wagener foi definida como uma pontuação do MELD maior do que 19 no quinto dia após o transplante ⁵.

O seguimento dos pacientes foi realizado por um período de 3 meses ambulatorialmente assim como durante a internação e reinternações nos casos necessários por complicações. Os testes laboratoriais foram coletados e introduzidos diariamente por um único pesquisador em uma base de dados previamente desenhada em uma plataforma de redcap para minimizar o risco de erros na captura de dados.

Figura 3 - Organograma dos pacientes estudados no presente trabalho.



3.8 Análise estatística

O processo de análise de dados da presente pesquisa iniciou-se com uma exploração descritiva, incluindo frequência absoluta dos atributos qualitativos com valores de média, desvio padrão (DP), mediana, percentil 25 (P25) e 75 (P75), mínimos e máximos também foram calculados. As tabelas descritivas incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram utilizadas para sumarizar os resultados das variáveis qualitativas.

Para análise da taxa de depuração plasmática e tempo de retenção do verde indocianina em 15 minutos foram utilizadas diferentes estratégias de Anova de medidas repetidas. Os fatores avaliados entre os indivíduos foram: disfunção precoce do enxerto pelos critérios de Wagener e Olthoff, grau de lesão de isquemia-reperfusão, índice de risco de doadores (DRI) categorizado com base na distribuição mediana e o desfecho negativo do transplante (perda do enxerto ou óbito do paciente). Todas as comparações de pares levaram em consideração o método de Sidak. Para a melhor interpretação os gráficos de cada modelo foram impressos incluindo os intervalos de confiança para cada ponto da estimativa média marginal, considerando-se ainda uma tabela com os valores de média, erro padrão e os respectivos intervalos de confiança.

Todos os testes realizados levaram em consideração um α bidirecional de 0.05 e intervalo de confiança (IC) de 95% e foram realizados com apoio computacional dos softwares IBM SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences) e Excel 2016® (Microsoft Office).

4. Resultados

Um total de 40 pacientes (n=40) foram avaliados. Observamos que a maioria dos pacientes eram maiores de 50 anos, com média de 53,3 anos ± 14,0 (DP) e maioria do sexo masculino (70%). A etiologia mais frequente foi vírus da hepatite C (42,5%), e a complicação associada à cirrose mais comum foi o carcinoma hepatocelular (50%). Os pacientes foram classificados como Child-Pugh foi C em 45% dos casos, a maioria dos pacientes tinha MELD maior que 14 (n=21 casos) e as comorbidades mais comuns foram: a hipertensão arterial sistêmica (27,5%), insuficiência renal aguda (12,5%) e tabagismo (12,5%).

Em relação ao tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) observamos uma média de 9.6 (± 7.81) dias e permanência geral hospitalar de 22.62 dias (± 16.32). A disfunção do enxerto foi observada em 2 casos (5%). No entanto, a avaliação da função hepática através do verde de indocianina demonstrou um aumento da depuração e melhora da retenção no decorrer dos primeiros dias (Tabela 1). Não observamos significância estatística entre os grupos divididos pelo valor do MELD pré-transplante (p>0,005).

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos 40 pacientes.

Variáveis	Total (40)	MELD < 14 (n=19)	MELD ≥14 (n=21)	р
Permanência na UTI	9.6 (± 7.81)	8.26 (± 5.53)	10.81(± 9.4)	0.299
Permanência hospitalar	22.62 (± 16.32)	22.42 (± 14.14)	22.81 (± 18.41)	0.94
Mortalidade	5 (12.5 %)	1 (5.3 %)	4 (19 %)	0.402
Complicações hemorrágicas	11 (27.5 %)	5 (26.3 %)	6 (28.6 %)	1
Complicações biliares	3 (7.5 %)	2 (10.5 %)	1 (4.8 %)	0.928
Complicações vasculares	4 (10 %)	4 (21.1 %)	0 (0 %)	0.091
Complicações infecciosas	19 (47.5 %)	7 (36.8 %)	12 (57.1 %)	0.334
Rejeição celular aguda	8 (20 %)	4 (21.1 %)	4 (19 %)	1
Re-operação	9 (22.5 %)	4 (21.1 %)	5 (23.8 %)	1
Disfunção do enxerto	2 (5 %)	1 (5.3 %)	1 (4.8 %)	1
Insuficiência renal crônica	11 (27.5 %)	4 (21.1 %)	7 (33.3%)	0.474
Ineficiência renal aguda	14 (35 %)	6 (31.6 %)	8 (38.1 %)	0.732
Índice de risco do doador	1.28 (0.23 %)	1.32 (0.26 %)	1.25 (0.2 %)	0.375
Critério de Wagener	17 (42.5 %)	8 (42.1 %)	9 (42.9 %)	1
Critério de Olthoff	15 (37.5 %)	5 (26.3 %)	10 (47.6 %)	0.288
Taxa de depuração plasmática D1	17.58 (± 8.04)	18.54 (± 5.95)	16.71 (± 9.62)	0.47
Taxa de depuração plasmática D3	20.28 (± 9.7)	20.84 (± 8.28)	19.68 (± 11.22)	0.724
Taxa de depuração plasmática D7	20.42 (± 8.55)	20.29 (± 7.84)	20.55 (± 9.53)	0.93
Taxa de retenção em 15min D1	13.38 (± 15.35)	9.06 (± 8.92)	17.29 (± 18.82)	0.083
Taxa de retenção em 15min D3	12.09 [°] (± 16.65)	12.35 (± 19.59)	11.81 [°] (± 13.44)	0.921
Taxa de retenção em 15min D7	9.51 (± 10.49)	10.42 (± 12.68)	8.49 (± 7.6)	0.58

NOTA: UTI: Unidade de terapia intensiva; MELD: Model for End-Stage Liver; D – dias pós transplante

Na tabela 2 apresentamos o perfil dos pacientes avaliados no estudo da taxa de depuração plasmática e tempo de retenção do verde indocianina em 15 minutos.

Tabela 2. Estatísticas descritivas das variáveis qualitativas avaliadas no estudo, incluindo frequência absoluta, relativa e intervalo de confiança de 95% (IC95%).

	NI.	0/	IC 95%		
	N	%	Inferior	Superior	
Droga vasoativa dia 1 (noradrenalina)	21	52,5%	37,3%	67,3%	
Droga vasoativa dia 3 (noradrenalina)	6	15,8%	6,9%	29,7%	
Droga vasoativa dia 7 (noradrenalina)	3	7,9%	2,3%	19,6%	
Intubação oro-traqueal dia 1	19	48,7%	33,6%	64,0%	
Intubação oro-traqueal dia 3	5	13,2%	5,2%	26,5%	
Intubação oro-traqueal dia 7	2	5,4%	1,1%	16,2%	
Encefalopatia hepática dia 1					
G1	12	30,0%	17,6%	45,2%	
G2	2	5,0%	1,1%	15,1%	
G3	5	12,5%	4,9%	25,2%	
G4	19	47,5%	32,7%	62,7%	
Encefalopatia hepática dia 3					
G1	6	15,8%	6,9%	29,7%	
G2	9	23,7%	12,4%	38,8%	
G3	3	7,9%	2,3%	19,6%	
G4	5	13,2%	5,2%	26,5%	
Hemodiálise dia 1	10	25,0%	13,6%	39,8%	
Hemodiálise dia 3	15	39,5%	25,2%	55,3%	
Hemodiálise dia 7	16	43,2%	28,3%	59,2%	
Biópsia hepática					
G0	6	15,0%	6,5%	28,3%	
G1	10	25,0%	13,6%	39,8%	
G2	12	30,0%	17,6%	45,2%	
G3	7	17,5%	8,2%	31,3%	
G4	2	5,0%	1,1%	15,1%	
Complicações biliares	4	10,0%	3,5%	22,0%	
Fístula	1	2,5%	0,3%	11,1%	
Estenose	4	10,0%	3,5%	22,0%	
Biloma	1	2,5%	0,3%	11,1%	
Complicações vasculares	5	12,5%	4,9%	25,2%	
Trombose de artéria hepática	2	5,0%	1,1%	15,1%	
Estenose de anastomose de artéria hepática	2	5,0%	1,1%	15,1%	
Trombose de veia porta	1	2,5%	0,3%	11,1%	
Complicações infecciosas	20	50,0%	35,0%	65,0%	
Infecção de ferida operatória	6	15,0%	6,5%	28,3%	
Choque séptico	6	15,0%	6,5%	28,3%	
CMV-citomegalovírus	12	30,0%	17,6%	45,2%	
Pneumonia	2	5,0%	1,1%	15,1%	

Cateter	1	2,5%	0,3%	11,1%
Infecção de corrente sanguínea	5	12,5%	4,9%	25,2%
Infecção de trato urinário	4	10,0%	3,5%	22,0%
Colangite	1	2,5%	0,3%	11,1%
Sangramentos	12	30,0%	17,6%	45,2%
Necessidade de abordagem cirúrgica	10	83,3%	56,4%	96,4%
Mortalidade	5	12,5%	4,9%	25,2%
Perda do enxerto	3	7,5%	2,2%	18,7%
Rejeição celular aguda	9	22,5%	11,8%	37,1%
Escore de Banff				
Leve	1	2,5%	0,3%	11,1%
Moderado	4	10,0%	3,5%	22,0%
Grave	4	10,0%	3,5%	22,0%
Insuficiência renal crônica - hemodiálise	7	17,5%	8,2%	31,3%
		•	,	
Insuficiência renal aguda requerendo hemodiálise	17	42,5%	28,1%	57,9%
Disfunção precoce do enxerto (definição de				
Wagener)	17	42,5%	28,1%	57,9%
Disfunção precoce do enxerto (definição de				
Olthoff)	15	37,5%	23,8%	52,9%
Não funcionamento do enxerto	3	7,5%	2,2%	18,7%

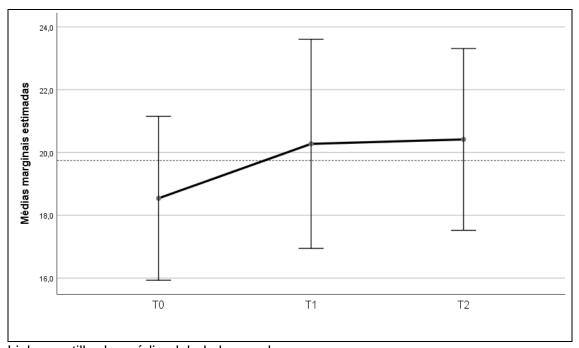
Nota: IC, intervalo de confiança; N, número.

Tabela 3. Estatísticas descritivas das variáveis quantitativas avaliadas no estudo, incluindo frequência média, desvio padrão (DP), mediana, percentis 25 (P25) e 75 (P75), mínimo e máximo.

Parâmetros	Médi	DP	Media	P25	P75	Míni	Máxi
MELD pre-tx	19,0	12,0	na 14,0	11,0	26,0	6,0	mo 53,0
MELD - dia 1	27,0	9,0	25,0	21,0	32,0	12,0	47,0
MELD -dia 3	21,0	10,0	19,0	14,0	26,0	8,0	53,0
MELD -dia 5	18,0	8,0	17,0	11,0	24,0	7,0	35,0
MELD -dia 7	18,0	8,0	16,0	10,0	25,0	7,0	36,0
	1542	367,		1349	1713		2226,
Donor risk index (DRI)	,0	0	1506,0	,0	,0	1,0	0
ICG-PDR dia 1	17,6	8,0	17,6	10,6	24,0	3,3	32,5
ICG-PDR dia 3	20,3	9,7	20,2	14,4	26,7	3,8	54,2
ICG-PDR dia 7	20,4	8,6	19,7	13,2	25,2	8,2	44,5
ICG-r15 dia 1	13,4	15,3	7,1	2,8	20,6	0,8	61,0
ICG-r15 dia 3	12,0	16,5	4,8	1,8	11,0	0,4	62,0
ICG-r15 dia 7	9,5	10,5	5,4	2,1	15,5	0,1	48,5
Alanine transaminase (ALT) dia	1103	991,	737,0	547,	1144	181,0	4471,
1 (41 =) (41 =)	,2	9	707,0	0	,5	101,0	0
Alanine transaminase (ALT) dia 2	864, 6	932, 8	546,0	361, 0	942, 0	100,0	4914, 0
Alanine transaminase (ALT) dia	697,	715,	440.0	274,	807,		3641,
3	6	3	418,0	0	0	92,0	0
Alanine transaminase (ALT) dia	224,	135,	193,0	110,	312,	39,0	636,0
7	0	6	100,0	0	0	00,0	
AST (aspartate transaminase) dia 1	,3	2197 ,7	1470,0	1036 ,0	2719 ,5	413,0	11468 ,0
AST (aspartate transaminase)	1363	2133	619,0	398,	1173	120,0	9782,
dia 2	,8	,2	013,0	0	,0	120,0	0
AST (aspartate transaminase)	671,	1243	306,0	156,	561,	47,0	7000,
dia 3 AST (aspartate transaminase)	8	,1		0	0		0
dia 7	88,5	90,0	56,0	40,0	85,0	20,0	470,0
Bilirrubina total dia 1	7,2	5,9	4,9	3,4	9,3	1,2	23,0
Bilirrubina total dia 2	3,6	4,5		1,0	3,5	0,3	22,5
Bilirrubina total dia 3	3,2	4,3	1,7	0,9	2,7	0,2	20,5
Bilirrubina total dia 7	2,2	3,0	1,5	0,9	2,5	0,4	18,8
INR- dia 1	2,8	1,7	2,4	2,1	3,2	1,3	11,9
INR- dia 3	1,8	1,0	1,5	1,4	1,8	1,1	7,2
INR- dia 7	1,3	0,3	1,2	1,2	1,3	1,0	2,8
Tempo de UTI (unidade terapia intensiva)	10,0	8,0	7,0	4,0	14,0	1,0	33,0
Tempo de internação (total)	23,0	16,0	18,0	11,0	31,0	1,0	68,0
Note: IND release remediated in						<u> </u>	

Nota: INR, relação normalizada internacional; ICG-PDR, Depuração plasmática de verde de indocianina; MELD, modelo para doença hepática terminal; ICG-R15 Taxa de retenção do verde de indocianaina em 15 min.

Nas figuras 4 e 5 temos a representação dos resultados da taxa de depuração plasmática e tempo de retenção do verde indocianina em 15 minutos. Os valores normais da literatura para a taxa de depuração (PDR) são maiores que 18 a 24% por minuto, e para a taxa de retenção após 15 minutos (R15) é menor que 10% (De Gasperi ET AL 2016) 20

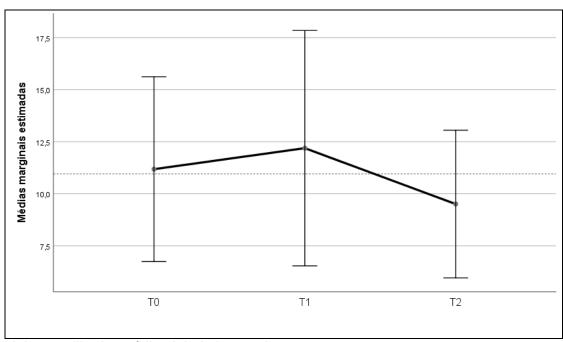


Linha pontilhada: média global observada p-valor (anova de medidas repetidas): 0,550

			Intervalo de Confiança 95%			
Tempo	Média	Erro padrão	Limite inferior	Limite superior		
T0	18,542	1,286	15,931	21,152		
T1	20,275	1,640	16,947	23,603		
T2	20,417	1,425	17,523	23,310		

Figura 4. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%)

da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos.



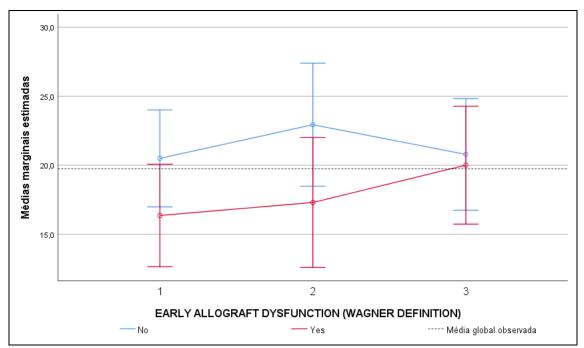
Linha pontilhada: média global observada p-valor (anova de medidas repetidas): 0,406

	(
Temp			Intervalo de Confiança 95%			
0	Média	Erro padrão	Limite inferior	Limite superior		
T0	11,181	2,187	6,740	15,621		
T1	12,189	2,785	6,535	17,843		
T2	9,506	1,748	5,957	13,054		

Figura 5. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção do verde de indocianina em 15 minutos nos diferentes

tempos.

As figuras 6 e 8 mostram a comparação da taxa de depuração plasmática e tempo de retenção do verde indocianina em 15 minutos na disfunção precoce do enxerto (DPE) definida pelos critérios de Wagener. Nas figuras 7 e 9 usando a definição de Olthoff.

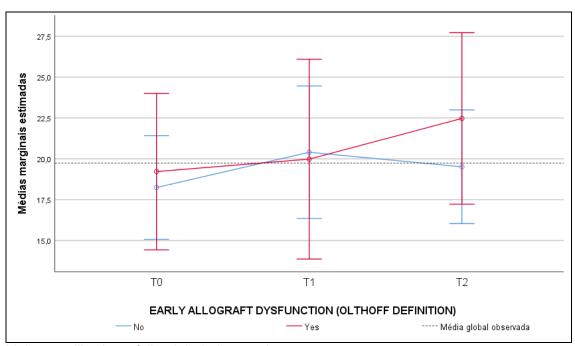


Linha pontilhada: média global observada

p-valor grupo*tempo (anova de medidas repetidas): 0,178

Disfunção Precoce do enxerto (Early allograft	Temp		Erro padrão	Intervalo de Confiança 95%		
dysfunction - Wagener definition)	0			Limite inferior	Limite superior	
	T0	20,495	1,728	16,983	24,007	
No	T1	22,937	2,191	18,484	27,390	
	T2	20,784	1,989	16,743	24,826	
	T0	16,359	1,827	12,646	20,072	
Yes	T1	17,300	2,317	12,592	22,008	
	T2	20,006	2,102	15,733	24,278	

Figura 6. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa depuração plasmática nos diferentes tempos segundo Disfunção Precoce do enxerto (Definição de Wagener).



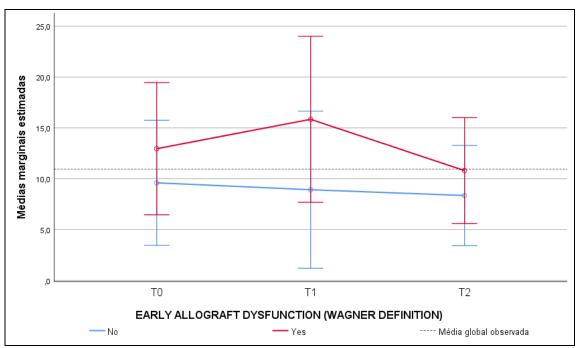
Linha pontilhada: média global observada

p-valor grupo*tempo (anova de medidas repetidas): 0,467

Disfunção Precoce do enxerto (Early allograft dysfunction -	Tempo	Média	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%		
Olthoff definition)			Paurao	Limite inferior	Limite superior	
	T0	18,244	1,563	15,068	21,420	
No	T1	20,404	1,996	16,348	24,460	
	T2	19,512	1,713	16,031	22,993	
	T0	19,218	2,356	14,431	24,006	
Yes	T1	19,982	3,009	13,867	26,096	
	T2	22,473	2,582	17,226	27,720	

Figura 7. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%)

da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo disfunção precoce do enxerto (Definição de Olthoff).



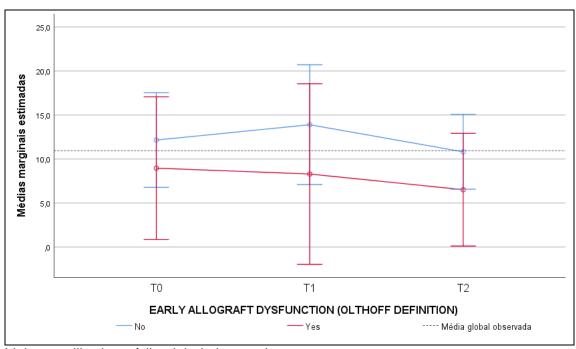
Linha pontilhada: média global observada

p-valor grupo*tempo (anova de medidas repetidas): 0,824

Disfunção precoce do enxerto			Erro	Intervalo de Confiança 95%		
(Early allograft dysfunction - Wagener definition)	Tempo	Média	Padrão	Limite	Limite	
,				inferior	superior	
	T0	9,595	3,029	3,439	15,750	
No	T1	8,916	3,803	1,187	16,644	
	T2	8,347	2,424	3,421	13,274	
Yes	T0	12,953	3,202	6,445	19,460	
	T1	15,847	4,020	7,676	24,018	
	T2	10,800	2,563	5,592	16,008	

Figura 8. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%)

da retenção do verde de indocianina em 15 minutos nos diferentes tempos segundo disfunção precoce do enxerto (Definição de Wagener).



Linha pontilhada: média global observada

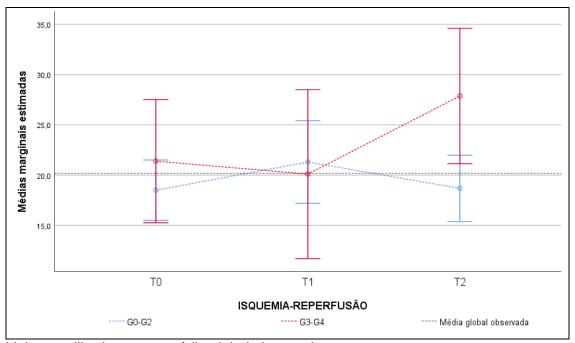
p-valor grupo*tempo (anova de medidas repetidas): 0,802

Disfunção precoce do enxerto	T	N 4 4 -1: -	Erro	Intervalo de Confiança 95%		
(Early allograft dysfunction - Olthoff definition)	Tempo	Média	Padrão	Limite inferior	Limite superior	
	T0	9,595	3,029	3,439	15,750	
No	T1	8,916	3,803	1,187	16,644	
INO	T2	8,347	2,424	3,421	13,274	
			,	,	,	
Yes	T0	12,953	3,202	6,445	19,460	
	T1	15,847	4,020	7,676	24,018	
	T2	10,800	2,563	5,592	16,008	

Figura 9. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção do verde em 15 minutos nos diferentes tempos segundo Disfunção precoce do enxerto (Definição de Olthoff).

Não foi possível avaliar o não funcionamento primário do enxerto (NFP). Todos esses indivíduos tiveram desfecho precoce (segundo o próprio conceito de NFP), logo não existem medidas repetidas para esses indivíduos. O impacto disso é a ausência da categoria de referência (linha no gráfico) que possibilitaria a execução do teste de hipótese.

A função hepática avaliada pelo verde de indocianina foi pior, com maior taxa de retenção plasmática no 7º dia de pós operatório, no grupo com maior lesão de isquemia – reperfusão (G3-G4), como mostra a figura 10.



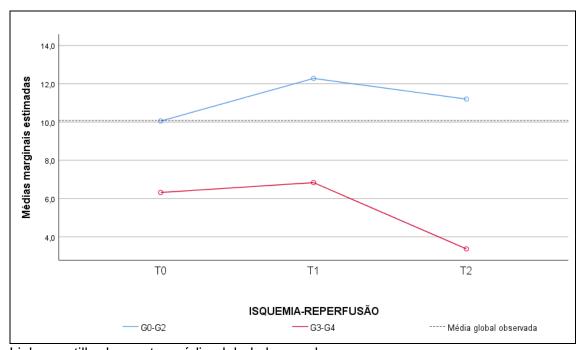
Linha pontilhadas preta: média global observada **p-valor grupo***tempo (anova de medidas repetidas): **0,030**

ISQUEMIA-			Erro	Intervalo de Confiança 95%		
REPERFUSÃO	Tempo	Média	padrão	Limite inferior	Limite superior	
	T0	18,492	1,469	15,488	21,496	
G0-G2	T1	21,296	2,014	17,177	25,415	
	T2	18,676	1,612	15,379	21,973	
	T0	21,383	2,999	15,250	27,516	
G3-G4	T1	20,100	4,111	11,692	28,508	
	T2	27,867	3,291	21,136	34,597	

Tempo	(I) ISQUEMIA- REPERFUSÃO REPERFUSÃ		Diferença média (I-		p-	Intervalo de Confiança 95%	
теттро	REPERFUSÃO	REPERFUSÃO	inedia (i-	padrão	valor	Limite	Limite
			0)			inferior	inferior
T0	G0-G2	G3-G4	-2,891	3,339	0,394	-9,721	3,938
T1	G0-G2	G3-G4	1,196	4,578	0,796	-8,167	10,559
T2	G0-G2	G3-G4	-9,191	3,664	0,018	- 16,685	-1,696

Figura 10. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo grau de lesão isquemia e reperfusão dos enxertos.

A avaliação da taxa de retenção do verde de indocianina em comparação com os graus de lesão de isquemia e reperfusão não mostrou diferença estatística (Figura II).



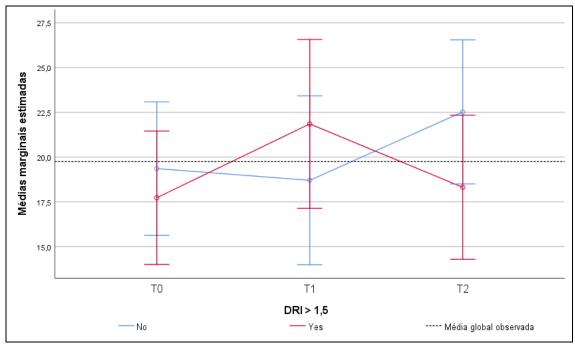
Linha pontilhadas preta: média global observada p-valor grupo *tempo (anova de medidas repetidas): 0,744

ISQUEMIA-		•	Erro	Intervalo de	Confiança 95%
REPERFUSÃO	Tempo	Média	Erro padrão	Limite	Limite superior
KEI EKI OSAO			padrao	inferior	Limite Superior
	1	10,052	1,792	6,387	13,717
G0-G2	2	12,280	3,319	5,491	19,069
	3	11,200	2,118	6,869	15,531
	1	6,317	3,658	0,00	13,797
G3-G4	2	6,833	6,775	0,00	20,690
	3	3,367	4,323	0,00	12,208

Figura 11. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção do verde em 15 minutos nos diferentes tempos segundo grau de lesão isquemia e reperfusão nos enxertos hepáticos.

O ICs 95% não foram projetados na figura acima, com erros padrões muito elevados o cálculo do intervalo ficou prejudicado.

A função hepática avaliada pelo verde de indocianina no pós transplante de fígado em comparação com o índice de risco de doadores (DRI) não mostrou diferença significativa (Figura12).



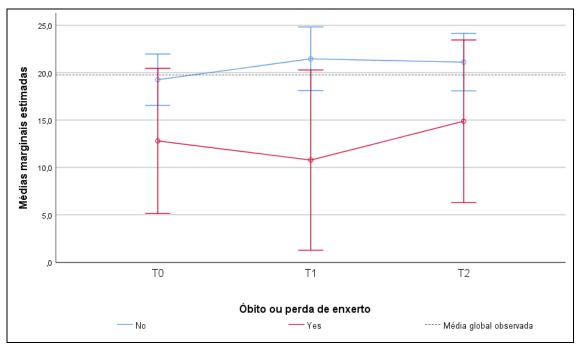
Linha pontilhadas preta: média global observada

p-valor grupo*tempo (anova de medidas repetidas): 0,066

DRI > 1,5	Tompo	Mádio	Erro	Intervalo de Confiança 95%			
DKI > 1,5	DRI > 1,5 Tempo Média		padrão	Limite inferior	Limite superior		
	T0	19,356	1,834	15,628	23,083		
No	T1	18,700	2,321	13,983	23,417		
	T2 22,522		1,981	18,497	26,547		
	T0	17,728	1,834	14,000	21,455		
Yes T1	T1	21,850	2,321	17,133	26,567		
T2		18,311	1,981	14,286	22,336		

Figura 12. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo DRI > 1,5 (baseado na mediana).

Não houve impacto da taxa de depuração plasmática e do tempo de retenção do verde indocianina em 15 minutos sobre a perda do enxerto ou óbito do paciente (Figuras 13 e 14).

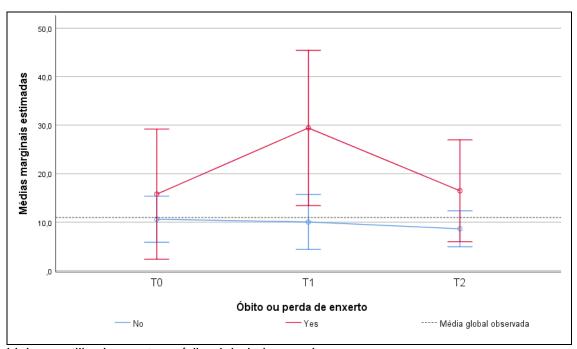


Linha pontilhadas preta: média global observada

p-valor grupo*tempo (anova de medidas repetidas): 0,501

			Erro	Intervalo de Confiança 95%		
Desfecho negativo	Tempo	empo Média		Limite inferior	Limite superior	
No	T0	10,606	2,335	5,861	15,352	
INO	T1	10,034	2,785	4,375	15,694	
	T2	8,634	1,827	4,921	12,347	
Voo	T0	15,775	6,605	2,352	29,198	
Yes	T1	29,425	7,876	13,418	45,432	
	T2	16,475	5,168	5,973	26,977	

Figura 13. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de depuração plasmática (PDR) nos diferentes tempos segundo desfecho negativo (perda do enxerto ou óbito do paciente).



Linha pontilhadas preta: média global observada

p-valor grupo*tempo (anova de medidas repetidas): 0,063

p tomor grap a tomp a (amoral de moderate repondence), a que a						
			Erro	Intervalo de Confiança 95%		
Desfecho negativo	Tempo	Média	padrão	Limite	Limita auporior	
			paurau	inferior	Limite superior	
No	T0	10,606	2,335	5,861	15,352	
INO	T1	10,034	2,785	4,375	15,694	
	T2	8,634	1,827	4,921	12,347	
Vac	T0	15,775	6,605	2,352	29,198	
Yes	T1	29,425	7,876	13,418	45,432	
	T2	16,475	5,168	5,973	26,977	

Figura 14. Estimativas médias incluindo intervalo de confiança de 95% (IC95%) da taxa de retenção do verde em 15 minutos nos diferentes tempos segundo desfecho negativo (perda do enxerto ou óbito do paciente).

Não foi possível avaliar os desfechos de forma separada (sobrevida do órgão e dos indivíduos devidos) devido ao baixo número de indivíduos por grupo. No geral este estudo teve uma limitação de trabalhar com poucos pacientes na análise de duas variáveis que tem variabilidade considerável. Não se deve excluir que a probabilidade de erro tipo II (β) deve ser elevada.

5. Discussão

O teste do verde de indocianina é um teste dinâmico. Diferente dos testes convencionais (estáticos), os testes dinâmicos dependem da depuração ou metabolização de substâncias feitas pelo fígado. O princípio da depuração hepática é o produto da capacidade de extração da substância (funcionamento do fígado) versus o fluxo sanguíneo hepático (Hoekstra LT Ann Surg 2013) 21 A toxicidade do verde de indocianina é muito baixa e os efeitos adversos são muito raros, ocorrem em 1:40.000 casos.

O presente estudo teve como intenção analisar pela taxa de depuração plasmática e retenção em 15 minutos do verde de indocianaina, método não invasivo, ser um fator preditor de complicações e sobrevida após o transplante de fígado. Além disso, foram realizadas comparações com o os critérios de Wagener, Olthoff, DRI, laboratoriais e histopatológicos e como a histopatologia em relação ao grau de lesão de isquemia e reperfusão.

Tanto a avaliação pelo verde de indocianina quanto o critério de Wagener podem auxiliar na previsão de insuficiência renal aguda e suspeitar quando será necessária a utilização de hemodiálise 5. Por outro lado, não foi encontrada diferença estatística ao comparar o cristério de Wagener, critério de Olthoff, o DRI e as medidas de pontos de eliminação do verde de indocianina.

Schneider L et al, em 2015 20, demonstraram que um dia após o transplante a taxa de depuração plasmática de verde de indocianina (IG-PDR) diminuiu em comparação com valores base devido ao dano celular após a revascularização¹⁹. A taxa de depuração plasmática de verde de indocianina (IG-PDR) aumentou nos primeiros três dias pós transplante e permaneceu alterada nos dias três e sete. Por outro lado a taxa de retenção em 15 min foi diminuindo no segundo período avaliado. No entanto em pacientes com maiores valores de MELD o IG-PDR aumentou do primeiro dia para o sétimo, parecido com o padrão de danos da revascularização. Embora nenhum ponto de corte tenha sido estabelecido, a depuração plasmática pode demonstrar uma pior função hepática 16. O presente estudo, mostrou relação significativa entre a taxa de depuração plasmática do verde de indocianina e o grau de lesão de isquemia e reperfusão (p=0,03).

Biomarcadores foram utilizados para prever complicações precoces após o transplante de fígado. Os parâmetros laboratoriais, tais como os níveis das transaminases hepáticas, a concentração de sódio 7,8 os níveis de bilirrubina 8, 21, o tempo de protrombina 7, 17, 22, e os níveis de amônia 7 foram estudados na tentativa de prever a disfunção do enxerto precoce, dentro de dias ou semanas após o transplante de fígado. Níveis elevados de transaminases mais de 5000 U/L dentro de 72 horas após o transplante foi associado com lesões hepáticas graves, e à perda do enxerto em até 40% dos casos devido ao não funcionamento primário 23. Na verdade, devido à sua estreita associação com disfunção do enxerto, estes parâmetros têm sido relatados para servir como uma base para a definição de disfunção do enxerto inicial 9. Esta definição foi ainda validada em um estudo multicêntrico por Olthoff et cols. 6, com os seguintes parâmetros específicos que consistem em nível sérios de bilirrubina, de 10 mg/dL no dia 7, INR de 1.6 no dia 7 pós transplante, e aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase > 2000 UI/L dentro dos primeiros 7 dias após o transplante. Estes parâmetros são preditores de sobrevida do enxerto e dos pacientes em 6 meses pelo critério Wagener ⁵ (positivo com MELD maior que 19). O escore MELD, pontuação que parece ser o melhor preditor de perda do enxerto até 90 dias e mortalidade dos pacientes em comparação com qualquer teste de laboratório ⁵ , não apresentou estes mesmos resultados no presente estudo.

O processo de preservação do órgão e sua subsequente reperfusão leva invariavelmente a uma lesão celular, a mesma está relacionada com o aparecimento de disfunção do enxerto no transplante hepático. A reperfusão, ocorre imediatamente após o oxigênio voltar a circular rapidamente em um órgão isquêmico; esta isquemia produz diminuição de nutrientes e energia, que altera a homeostase, inicia-se a geração de espécies reativas de oxigênio pelos hepatócitos durante a isquemia pela ativação de vias de sinalização envolvidas na resposta à hipóxia e, ao mesmo tempo ocorre uma resposta imune inflamatória que ativa as células de kupffer, linfócitos cd4 e polimorfonucleares permitindo a migração para o local da lesão e ativação de citocinas, quimosinas e proteínas do complemento, e por geração de grandes

quantidades de espécies reativas de oxigênio, leva à apoptose e morte celular com necrose do tipo isquêmica após a reperfusão 52, 53. O presente trabalho foi o primeiro a relacionar a depuração do verde de indocianina com a lesão histológica hepática da isquemia e reperfusão que é um critério mais objetivo relacionado com a disfunção do enxerto. Os critérios já propostos (Wagener e Oltoff) muitas vezes não são validados em outros centros e também não analizam todas as variáveis envolvidas na peda do enxerto.

A taxa de depuração plasmática de verde de indocianina (ICG-PDR) vem sendo estudada e pode ser considerada capaz de prever complicações durante o período pós-operatório, precoce de hepatectomias. 16, 20, 25. Outros biomarcadores com valores preditivos importantes vem sendo estudados, como o Limax - Função máxima enzimática do fígado (limax), em que analisa CO2 ^{24,} ²⁷, a taxa de depuração de lactato para prever a função inicial do enxerto ²⁶, a medida no soro de alfa-glutationa S-transferase parece também estar relacionada com rejeição precoce do enxerto 29, 30; e as quimioquinas e citoquinas incluindo a proteína quimiotáctica de monócitos-1, interleucina-8, monocinas induzidas e receptor de interleucina-2 podem estar associadas com DPE. No início do período pós-operatório, alguns marcadores adicionais identificados através de análise de microarray e verificados com PCR em tempo real, também estão associados com a lesão de isquemia e reperfusão numa fase muito precoce 5, 31 Outros estudos relacionados com a avaliação do doador, assim como os factores relacionados com a alocação entre doador e receptor, mostraram relação com o não funcionamento ou disfunção preoce do enxerto 32, 33, 34 No presente estudo, as medições do verde de indocianina foram capazes de predizer algumas das complicações importantes que sofrem os receptores de transplante hepático. Por exemplo, a taxa de depuração plasmática do verde de indocianina apresentou forte correlação com o índice de risco dos doadores (DRI). Ou seja, quando esse índice foi significativamente maior do que 1,5 a taxa de depuração se encontrava alterada.

Olmedilla et al (Olmedilla L. Transplantation – 2016) ⁵⁴ encontrara uma maior mortalidade em pacientes que a depuração do verde de indocianina foi menor que 10,8% por minuto. No presente trabalho encontramos uma

tendência á desfecho negativo (p=0,063), que provavelmente seria significativo com o aumento do número da amostra, mostrando que este teste consegue predizer estas complicações.

O estabelecimento dos critérios de risco de doadores e suas avaliações foram obtidas com índices que permitem a avaliação quantitativa e qualitativa da sobrevivência do enxerto, como DRI 35 e o Índice de Euro-transplante risco para os dadores (ET-DRI) 36. O critério expandido para os doadores, ou doadores marginais, podem incluir fatores como idade avançada, obesidade (IMC), funções hepáticas alteradas, uso de altas doses de vasopressores, hipernatremia, a causa da morte do doador por doença vascular, esteatose do enxerto, entre outras ³⁷. Todos estes estão associados com DPE ⁷, embora alguns autores argumentem que a idade não apresenta grande influência sobre o resultado do enxerto 38. De igual modo, a esteatose hepática tem sido associada com disfunção hepática precoce e uma incidência elevada de não funcionamento primário após o transplante de fígado 1,7, 39, 40, 41 Os enxertos com infiltração de gordura maiores de 30 a 60% têm sido associados com a diminuição da sobrevida ^{39, 40, 41, 42}. Outros estudos porém demonstraram que o fígado esteatótico pode ser transplantado com segurança com bons resultados em casos selecionados, sem a presença de fatores de risco adicionais 43, 44, 45. A parada cardíaca e doador com coração parado, representam maiores riscos ao funcionamento do enxerto e sobrevida do mesmo 46, 47. No presente estudo, observamos relação da taxa de depuração do verde de indocianina com DRI > 1.5 demonstrando sua relação com a disfunção precoce do enxerto. E em relação a taxa de retenção em 15 minutos do verde de indocianina, importante destacar sua tendência (p=0,063) em relação ao desfecho negativo de perda do enxerto ou óbito do paciente.

Além destes fatores, têm sido demonstrados outras causas de piora dos resultados em relação ao funcionamento do enxerto. Por exemplo, o tempo de isquemia fria e total prolongada é um importante e determinante fator relacionado a lesão de preservação do fígado trasplantado 48. O risco de perda do enxerto e disfunção aumenta em 1% a cada hora adicional de isquemia fria⁴⁹. Além disso, o tempo prolongado de isquemia quente superior a 40 minutos, é um fator de risco independente para a DPE ⁴⁸, bem como associado a um aumento de 3,6 vezes no risco de DPE ⁵⁰.

Além disso, outro ponto importante em relação aos fatores que influenciam no funcionamento do enxerto e podem representar o ponto de grande significância são as classificações e os graus de avaliação dos receptores. A classificação de Child-Pugh ⁴⁶, o modelo para a Primeira aloenxerto Scoring Function (MEAF) ⁵¹ e o modelo para a doença hepática em fase terminal (MELD) são fatores prognósticos importantes para DPE ⁶. Receptores mais idosos ^{1,41}, a longa distância do doador ⁴⁸ aumentam o risco de não-funcionamento primário do enxerto. Também é estabelecido que os seguintes fatores estão associados a maus resultados: suporte de vida, ventilação mecânica, uso de inotrópicos, hemodiálise, fígado bi partido, re transplante ³⁴, e insuficiência renal antes do transplante de fígado ^{1,41}.

O presente estudo apresenta a importante função de trazer para a prática clínica, de maneira menos invasiva, um método para ajudar na avaliação da disfunção precoce do enxerto. Apesar da adição de um aspecto relevante o estudo tem suas limitações. Primeiro, por ser um estudo clínico e da prática diária apresenta uma amostra pequena, o que torna difícil avaliar os resultados com maior precisão e robustez. Em segundo lugar, o trabalho foi realizado em um único centro e de maneira observacional, e como todo estudo clínico se mostra difícil o seguimento e tabelamento dos dados. Ambas as limitações foram causadas por limitações logísticas de nosso sistema de coleta de dados, onde os campos adicionais e novos protocolos ocorrem à custa de outras atividades clínicas. Não foi possível avaliar os desfechos de forma separada (sobrevida do órgão e dos indivíduos) devido ao baixo número de indivíduos por grupo. No geral este estudo teve uma limitação de trabalhar com poucos pacientes na análise de duas variáveis que tem variabilidade considerável. Não se deve excluir que a probabilidade de erro tipo II (β) deve ser elevada. Finalmente, e não tão importante quanto as outras limitações, o aluno e pesquisador responsável pela presente tese apresentou problema grave de saúde e no momento se encontra em plena recuperção das atividades assim como na conclusão do presente trabalho.

previamente; Como mencionado existem muitos influenciam no resultado do transplante hepático; percebe-se que uma melhor caracterização da DPE; de uma maneira mais objetiva rápida e precoce; permite estudar e pesquisar melhor estes fatores; conseguindo reconhecer e evitar condições que tenham impacto na sobrevida do paciente e do enxerto. Com isso o presente trabalho demonstrou o estudo de fatores para melhorar a sobrevida global dos pacientes e enxertos. Estudos futuros devem avaliar este marcador com amostras maiores, que permitam a utilização de métodos de aprendizado de máquina para melhorar seu desempenho preditivo. possivelmente através da combinação de múltiplos marcadores, bem como acrescentar outras características clínicas com o modelo final. Assim como a realização de estudos clínicos prospectivos e randomizados em multi centros.

O presente estudo conseguiu mostrou uma forte relação entre o grau de lesão de isquemia e reperfusão com a taxa de depuração do verde de indocianina em relação a disfunção precoce do enxerto. A taxa de depuração (PDR) relacionada com o índice de risco do doador também se mostrou tendência a significado positivo (p=0,066) no DRI > 1.5; e sobre a da taxa de retenção do verde em 15 minutos nos diferentes tempos relacionando com desfecho negativo de perda do enxerto ou óbito do paciente, (p=0,063).

Estes dados não desmontraram significado estatístico provavelmente devido ao número limitado de pacientes.

6. Conclusão

A reserva funcional hepática, avaliada pela depuração do verde de indocianina, apresenta-se diminuída no pós operatório recente do transplante de fígado com melhora ao final da primeira semana.

A depuração hepática do verde de indocianina não relaciona-se com a DPE avaliada pelos critérios de Oltoff e Wagener.

A depuração hepática do verde de indocianina tem relação inversamente proporcional ao grau de lesão hepática os I/R avaliada por histopatologia.

7. Referências Bibliográficas

- 1. Nacif LS, Pinheiro RS, de Arruda Pécora RA, Tanigawa RY, Rocha-Santos V, Andraus W, Alves VA, D'Albuquerque LC. Re-Transplantation, Higher Creatinine Levels in Hepatitis C Virus Patients, and Donor Age Are Predictors of Mortality in Long-Term Analysis of Late Acute Rejection in Liver Transplantation. Ann Transplant. 2017 Jan 10;22:9-16.
- 2. Nacif LS, Zanini LY, Sartori VF, Kim V, Rocha-Santos V, Andraus W, Carneiro D'Albuquerque L. Intraoperative Surgical Portosystemic Shunt in Liver Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant. 2018 Oct 16;23:721-732.
- 3. Royston P, Altman D G and Sauerbrei W. (2006), Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. Statist. Med., 25: 127-141.
- 4. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, Yokoi H, Ligush J, Esquivel CO, Satake M, 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.
- 5. 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 Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2013 May;19(5):534–42.
- 6. 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 Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2010 Aug;16(8):943–9.
- 7. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. Transplantation. 1993 Apr;55(4):807–13.

- 8. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation. 2000;13 Suppl 1:S154-157.
- 9. Deschênes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: A definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Transplantation. 1998 Aug;66(3):302–10.
- 10. Xu X, Ling Q, Wu J, Chen J, Gao F, Feng X-N, et al. A novel prognostic model based on serum levels of total bilirubin and creatinine early after liver transplantation. Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver. 2007 Aug;27(6):816–24.
- 11. Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. Clinical Science. 1961 Aug;21:43-57.
- 12. Plevris JN, Jalan R, Bzeizi KI, Dollinger MM, Lee A, Garden OJ, et al. Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. Journal of Hepatology [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Oct 23TZ];30(1):142-8.
- 13. Jalan R, Plevris JN, Jalan AR, Finlayson ND, Hayes PC. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. Transplantation. 1994 Jul;58(2):196–200.
- 14. Tsubono T, Todo S, Jabbour N, Mizoe A, Warty V, Demetris AJ, et al. Indocyanine green elimination test in orthotopic liver recipients. Hepatology [Internet]. 1996 Nov [cited 2015 Oct 23TZ];24(5):1165-71.
- 15. Hsieh C-B, Chen C-J, Chen T-W, Yu J-C, Shen K-L, Chang T-M, et al. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. World Journal of Gastroenterology. 2004 Aug;10(16):2394-6.

- 16. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, Ichaï P, Azoulay D, Adam R, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: A tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. Liver Transplantation [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Oct 23TZ];15:1358–64.
- 17. 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 (Baltimore, Md). 1994 Sep;20(3):565–73.
- 18. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. Preventive Medicine. 2007 Oct;45(4):247-51.
- 19.S. ABRAHAM, MD, AND E. E. FURTH, MD Quantitative Evaluation of Histological Features in "Time-Zero" Liver Allograft Biopsies as Predictors of Rejection or Graft Failure: Receiver-Operating Characteristic Analysis Application. HUMAN PATHOLOGY Volume 27, No. 10
- 20. Schneider L, Spiegel M, Latanowicz S, Weigand MA, Schmidt J, Werner J, et al. Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Oct 23TZ];10(4):362-8.
- 21. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, clinical liver function teste: a review. Ann Surg 2013; 257: 27-36
- 22. Ben-Ari Z, Weiss-Schmilovitz H, Sulkes J, Brown M, Bar-Nathan N, Shaharabani E, et al. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation. Clinical Transplantation [Internet]. 2004 Apr [cited 2015 Oct 27TZ];18(2):130–6.
- 23. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, Wünscher U, Müller AR, Jonas S, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation. 2003 Nov;16(11):794–800.

- 24. Rosen HR, Martin P, Goss J, Donovan J, Melinek J, Rudich S, et al. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. Transplantation. 1998 Jan;65(1):68–72.
- 25. Olmedilla L, Pérez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, Diego R de, 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 Transplantation [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Oct 26TZ];15(10):1247–53.
- 26. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. Liver Transplantation [Internet]. 2010 Feb [cited 2015 Oct 23TZ];16(2):172–80.
- 27. 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. Transplant International [Internet]. 2010 Oct [cited 2015 Oct 26TZ];23(10):1023–32.
- 28. Wu J-F, Wu R-Y, Chen J, Ou-Yang B, Chen M-Y, Guan X-D. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. 2011 Dec;10(6):587–92.
- 29. Dickson RC, Lauwers GY, Rosen CB, Cantwell R, Nelson DR, Lau JY. The utility of noninvasive serologic markers in the management of early allograft rejection in liver transplantation recipients. Transplantation. 1999 Jul;68(2):247–53.
- 30. Trull AK, Facey SP, Rees GW, Wight DG, Noble-Jamieson G, Joughin C, et al. Serum alpha-glutathione S-transferase—a sensitive marker of hepatocellular damage associated with acute liver allograft rejection. Transplantation. 1994 Dec;58(12):1345–51.
- 31. Friedman BH, Wolf JH, Wang L, Putt ME, Shaked A, Christie JD, et al. Serum cytokine profiles associated with early allograft dysfunction in

- patients undergoing liver transplantation. Liver Transplantation [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Oct 30TZ];18(2):166–76.
- 32. Bruns H, Heil J, Schultze D, Al Saeedi M, Schemmer P. Early markers of reperfusion injury after liver transplantation: Association with primary dysfunction. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. 2015 Jun;14(3):246–52.
- 33. Chen X-B, Xu M-Q. Primary graft dysfunction after liver transplantation. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. 2014 Apr;13(2):125–37.
- 34. Johnson S, Alexopoulos S, Curry M, Hanto D. Primary Nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR Database Analysis. American Journal of Transplantation [Internet]. 2007 Apr [cited 2015 Nov 6TZ];7(4):1003–9.
- 35. Feng S, Goodrich N, Bragg-Gresham J, Dykstra D, Punch J, DebRoy M, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. American Journal of Transplantation [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 Nov 1TZ];6(4):783–90.
- 36. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI. American Journal of Transplantation [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Nov 8TZ];12(10):2789–96.
- 37. Briceño J, Ciria R, Mata M de Ia, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of Graft Dysfunction Based on Extended Criteria Donors in the Model for End-Stage Liver Disease Score Era: Transplantation [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Nov 6TZ];90(5):530–9.
- 38. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver Transplantation from Donors Aged 80 Years and Over: Pushing the Limit. American Journal of Transplantation [Internet]. 2004 Jul [cited 2015 Nov 1TZ];4(7):1139–47.

- 39. Imber CJ, St. Peter SD, Handa A, Friend PJ. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. Liver Transplantation [Internet]. 2002 May [cited 2015 Nov 3TZ];8(5):415-23.
- 40. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. Transplantation. 1996 Nov;62(9):1246-51.
- 41. Nacif LS, Pinheiro RS, Rocha-Santos V, Barbosa VM, de Moura Dias AP, Martino RB, Macedo RA, Ducatti L, Haddad L, Galvão F, Andraus W, Carneiro D' Albuquerque L. Better Selection Criteria With Prognostic Factors for Liver Transplantation. Transplant Proc. 2018 Apr;50(3):766-768.
- 42. Loinaz C, González EM. Marginal donors in liver transplantation. Hepato-Gastroenterology. 2000 Feb;47(31):256–63.
- 43. Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, IJzermans JN, Metselaar HJ, Alwayn IP. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association [Internet]. 2011 Jun [cited 2015 Nov 3TZ];13(6):417–25.
- 44. Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, Wittmann B, Graeb C, Jauch KW, et al. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. The American Journal of Surgery [Internet]. 2008 Feb [cited 2015 Nov 3TZ];195(2):214-20.
- 45. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien P-A. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: A matched casecontrol study. Annals of Surgery. 2007 Dec;246(6):940-946; discussion 946-8.
- 46. Chen H, Peng C-H, Shen B-Y, Deng X-X, Shen C, Xie J-J, et al. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT. 2007 Apr;6(2):141–6.

- 47. 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. American Journal of Transplantation [Internet]. 2007 Jun [cited 2015 Nov 3TZ];7(6):1584–93.
- 48. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: A singlecenter experience in over 1000 liver transplants. Annals of Surgery. 2006 Jun;243(6):748–753; discussion 753–5.
- 49. Feng S, Goodrich N, Bragg-Gresham J, Dykstra D, Punch J, DebRoy M, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. American Journal of Transplantation [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 Nov 1TZ];6(4):783–90.
- 50. Piratvisuth T, Tredger JM, Hayllar KA, Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. Liver Transplantation and Surgery [Internet]. 1995 Sep [cited 2015 Nov 3TZ];1(5):296-301.
- 51. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2015 Jan;21(1):38-46.
- 52. Quesnelle KM, Bystrom PV, Toledo-Pereyra LH. Molecular responses to ischemia and reperfusion in the liver. Archives of toxicology. 2015;89(5):651-7.
- 53. Jaeschke H, Lemasters JJ. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury. Gastroenterology. 2003;125(4):1246-57.
- 54. Olmedilla L, Lisbona CJ, Perez-Pena JM, Lopez-Baena JA, Garutti I, Salcedo M, Sanz J, Tisner M, Asenio JM, Fernadez-Quero L, Banares R. Early Mensurement of Indocyanine Green Clearance Accurately Predicts

Short-Term Outcomes After Liver Transplantation. Transplantation 2016; 100 613-620

8. Anexos

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

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL
1. NOME: ::
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO:/
ENDEREÇO
BAIRRO:
CIDADE
CEP:TELEFONE:DDD()
6. RESPONSAVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.:/
ENDEREÇO:

BAIRRO:	CIDADE:	
CEP:)	

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação da "Disfunção Precoce do Enxerto" por meio da Taxa de eliminação plasmática do verde de indocianina medido por pulsodensito-metria no pósoperatório de transplante hepático
PESQUISADOR: Wellington Andraus / Esteban Horacio Gonzalez

Dominguez			
CARGO/FUNÇÃO: Médico	INSCRIÇ	ÃO CONSELHO R	EGIONAL Nº 5001585
2. UNIDADE DO HCFMUSP: Depa	artamento de Tran	splante de Fígado	e Órgãos do Aparelho Digestivo.
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PE	SQUISA:		
RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO	
RISCO BAIXO		RISCO MAIOR	
4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses			



PloboPormo MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Nomero de Participantes da Pesquisa: Availação da ¿Disfunção Precoce do Enxerto; por meio da Taxa de eliminação plasmática do verde de indoctanina medido por pulsodensito-metria no pós-operatório de transplante hepático						
3. Área Temática:						
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Clências da Saúde						
PESQUISADOR RESPONSÁVE	L					
5. Nome: WELLINGTON ANDRAUS						
6. CPF: 891.019.876-15		. Endereço (Rua, n.º): RACAJU HIGIENOPOLIS 42, AP 41 SAO PAULO SAO PAULO 01240030				
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefo (11) 356		10. Outro Telefo		11. Email: wellington@usp.br	
12. Cargo:						
utilizar os materiais e dados coletados ex	clusivame äo cientific tegrante d	ante para os fins ca do projeto aci la documentação	previstos no prot ma. Tenho ciêno	tocolo e a	i66/12 e suas complementares. Comprometo-me a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não, sa folha será anexada ao projeto devidamente assinada	
MATITURA A PROPONENTE					Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE						
 Nome: Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da USP 		14. CNPJ: 60.448.040/0001-22			15. Unidade/Örgäo:	
16. Telefone: (11) 3069-6442	17. Outro	Telefone:				
, ,	1					
Termo de Compromisso (do responsável					os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas o, autorizo sua execução.	
Termo de Compromisso (do responsável				ste projeto		
Termo de Compromisso (do responsável Complementares e como esta instituição			envolvimento de:	ste projeto		
Termo de Compromisso (do responsável Complementares e como esta instituição l Responsável:	tem condi	ições para o dese	envolvimento de:	ste projeto		
Termo de Compromisso (do responsável Complementares e como esta instituição l Responsável: Cargo/Função:	tem condi	ições para o dese	envolvimento de:	ste projeto	o, autorizo sua execução.	





