

MARCOS BECKER ROCHA

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DO USO DE DOADORES
CLASSIFICADOS COMO MARGINAIS OU IDEAIS EM RELAÇÃO
À SOBREVIVÊNCIA DOS RECEPTORES NO TRANSPLANTE ORTOTÓPICO
DE FÍGADO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS**

CAMPINAS

2003

MARCOS BECKER ROCHA

***ANÁLISE RETROSPECTIVA DO USO DE DOADORES
CLASSIFICADOS COMO MARGINAIS OU IDEAIS EM RELAÇÃO
À SOBREVIVÊNCIA DOS RECEPTORES NO TRANSPLANTE ORTOTÓPICO
DE FÍGADO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Cirurgia, área de Cirurgia.*

Orientadora: Profa. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

CAMPINAS

2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

R582a

Rocha, Marcos Becker

Análise retrospectiva dos doadores marginais e ideais em relação à sobrevida no transplante ortotópico de fígado do Hospital de Clínicas - UNICAMP / Marcos Becker Rocha. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante. 2. *Doadores de órgãos. 3. Fígado. I. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

UNIDADE	Be
Nº CHAMADA	TI/UNICAMP
	R582a
V	EX
TOMBO BCI	55747
PROC.	16-124/03
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	17/09/03
Nº CPD	

CM00188137-8

BIBID. 300917

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientadora: Profa. Dra. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

Membros:

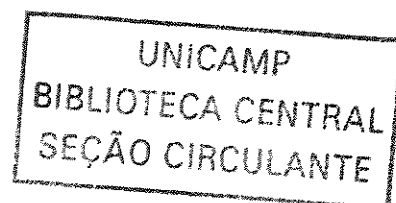
1. Profa. Dra. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

2. Prof. Dr. RENATO FERREIRA DA SILVA

3. Prof. Dr. LUIZ SÉRGIO LEONARDI

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/02/2003



DEDICATÓRIA

*À minha querida mãe, Lia Becker Rocha (in memoriam),
pelo exemplo de perseverança e força,
dando-me estímulo para sempre continuar e
confiança para transpor os obstáculos da vida*

*Ao meu querido pai, Dr. Expedito Nazareth Rocha (in memoriam),
pelo exemplo de médico, pai e, principalmente,
por ter sido meu melhor amigo,
ensinando-me os passos da vida*

*À minha querida esposa Danielle Cantieri Rocha,
sempre ao meu lado
quando mais preciso,
com todo amor e carinho*

*Às minhas filhas, Marina e Laura,
só posso lhes dizer obrigado
por me darem tanta alegria e amor*

Ao Prof. Dr. Luiz Sérgio Leonardi, por ter-me aberto as portas desta instituição para a realização deste trabalho e pelo exemplo de dedicação à carreira universitária.

À Profa. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, pela orientação e disposição em me ajudar sempre que necessitei, privando-se muitas vezes de sua vida particular em meu benefício. Um exemplo profissional a ser seguido.

Ao Prof. Christian Meyer, chefe do “Service de Chirurgie Générale et Digestive” – Hôpital de Hautepierre – Strasbourg, França, por ter-me mostrado como se deve exercer a medicina, assim como pelas muitas oportunidades de aprendizado.

Ao Prof. Daniel Jaeck, chefe do “Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne” – Hôpital de Hautepierre – Strasbourg, França, pela oportunidade de ter realizado nessa instituição meu estágio em cirurgia de fígado.

À Enfermeira Lúcia Maria Rocha de Oliveira e toda a equipe do OPO/HC/UNICAMP, pelo auxílio na coleta de dados e organização das fichas dos doadores que se encontravam na Central de Captação de Órgãos HC/UNICAMP.

Aos Profs. Drs. José Alfredo dos Reis Neto, Flávio Antonio Quillici e Fernando Cordeiro, pela oportunidade que tive de ter realizado meu estágio na França e pelos novos horizontes que estão me proporcionando.

Ao Prof. Dr. José Luiz Braga de Aquino, pelo exemplo de médico e professor durante minha formação como aluno e residente.

Ao Dr. Wilson Sérgio Cassim, Dr. Salvador Afonso Fernandes Pinheiro, Dr. Vilmar Luís Trombeta, Dr. Sérgio Eduardo Barbosa Martinez e Dr. Vicente José Ribeiro, pelas várias noites em que passamos operando e, mesmo assim, havia tempo para ensinar-me a operar.

A Sra. Andrea Ferreira Semolini, pelo imenso apoio no desenvolvimento dos dados estatísticos desse trabalho.

***“Toda a nossa ciência comparada à nossa realidade é primitiva e infantil,
e no entanto, é a coisa mais preciosa que temos”***

***Albert Einstein – Físico Alemão
1879 - 1955***

	PAG.
RESUMO	<i>xii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	18
2.1. Geral.....	19
2.2 Específico.....	19
3. REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1.O doador marginal.....	22
3.2. A idade.....	29
3.3. A esteatose.....	30
3.4. O sódio.....	33
3.5. Outros critérios.....	33
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
4.1.Critérios de inclusão.....	36
4.2. Critérios de exclusão.....	36
4.3. População de estudo.....	36

4.4. Classificação de doadores.....	37
4.4.1. Doadores marginais.....	38
4.4.2. Doadores ideais.....	39
4.5. Características dos receptores.....	40
4.6. Análise estatística.....	41
5. RESULTADOS.....	43
6. DISCUSSÃO.....	53
7. CONCLUSÃO.....	66
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
9. ANEXOS.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AST	aspartato aminotransferase
UI/L	unidades internacionais por litro
mg/dl	miligramas por decilitro
mEq/l	miliequivalentes por litro
µg/kg/min	microgramas por quilo por minuto
EUA	Estados Unidos da América
kg	quilogramas
ALT	alanino aminotransferase
INR	índice internacional de normatização
Na	sódio
HBsAg	antígeno da hepatite B
Anti HCV	anticorpo contra o vírus da hepatite C
UTI	unidade de terapia intensiva
Nor-adr	noradrenalina
pO ₂	pressão parcial do oxigênio
mmHg	milímetros de mercúrio
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
CHC	carcinoma hepatocelular
K	potássio
ATP	adenosina tri-fosfato
OPO/HC/UNICAMP	Central de Captação de Órgãos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE TABELAS

	<i>PAG.</i>
Tabela 1: Critérios marginais, adaptado de MELENDEZ & HEATON.....	28
Tabela 2: Classificação dos critérios maiores e menores.....	42
Tabela 3: Distribuição dos doadores em relação à hipotensão.....	47

LISTA DE GRÁFICOS

	<i>PAG.</i>
Gráfico 1: Distribuição da tipagem sangüínea dos doadores e receptores.....	46
Gráfico 2: Distribuição das indicações do transplante conforme etiologia.....	48
Gráfico 3: Curva de sobrevida dos receptores.....	50
Gráfico 4: Curva de sobrevida dos receptores em relação a doadores marginais e ideais.....	51
Gráfico 5: Comparação de sobrevida dos receptores oriundos de doadores marginais com três ou mais critérios maiores ou menos que três.....	52



RESUMO

O transplante de fígado como método terapêutico para a doença hepática terminal fez com que um novo problema surgisse após sua implantação, ou seja: a escassez de órgãos. O objetivo deste estudo foi analisar de forma retrospectiva os doadores classificados como marginais e ideais em relação à sobrevida dos receptores no transplante ortotópico de fígado. Dos 197 transplantes realizados de fevereiro de 1991 a dezembro de 2001 no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, 148 tornaram-se elegíveis para esta pesquisa. A classificação dos doadores marginais foi baseada na presença dos seguintes critérios: idade maior que 55 anos, aspartato aminotransferase maior que 150 UI/L, bilirrubina maior que 2mg/dl, sódio maior que 160mEq/l, parada cardíaco-respiratória, tempo de intubação oro-traqueal maior que 5 dias e esteatose macrogoticular moderada ou grave, assim como o uso de dopamina acima de 10µg/kg/min ou qualquer outra amina vasoativa, designados como critério maior. O uso de dopamina abaixo dessa dose foi designado como critério menor, assim como antecedente de etilismo, drogadição, tempo de intubação oro-traqueal até 4 dias, microesteatose em qualquer grau e macroesteatose leve. A análise de regressão de Cox e o estimador de Kaplan-Meier não mostraram nenhum desses fatores supracitados influenciando o índice de sobrevida dos receptores no 180º dia de pós-operatório. A sobrevida encontrada nesse mesmo período foi de 77,03%. A porcentagem de doadores marginais encontrada foi de 61,48%. A utilização de doadores marginais não alterou a sobrevida dos receptores. Sendo assim, a utilização de doadores marginais é viável, podendo-se assim, fomentar o número de transplantes realizáveis e diminuir o número de óbitos na fila de espera por um fígado.



ABSTRACT

Liver transplantation like a therapeutic method for treating the terminal diseases of the liver causes a new problem after its implantation: The scarcity of organs. The aim of this study was to analyze, retrospectively, the donors classified as marginal and ideal and the relation of this classification with the outcome of the recipients after orthotopic liver transplantation (OLT). From 1991 to 2001, 197 OLT were done in this service. 148 became eligible for this study. The classification of marginal donors was based on the following criteria: age over 55 years, aspartate aminotransferase greater than 150UI/L, serum bile greater than 2mg/dl, serum sodium greater than 150mEq/l, use of dopamine greater than 10µg/Kg/min or any other amine, cardiac arrest, Intensive Care Unit (ICU) stays for more than 5 days and moderate or severe macrosteatosis were considered major criteria, when dopamine was up to this dose above, history of alcoholism, drugs abuse, ICU stays less than 4 days, microsteatosis of any degree and mild macrosteatosis were considered minor criteria. After statistical analysis using Cox regression and the Kaplan-Meyer method to calculate the recipient outcome, we saw that any one of these factors had an influence on the recipient survival after 180 days post-transplantation. The 180th post operative day survival in the same period was 77.03%. The percentage of marginal donors was 61.48%. The use of marginal donors did not change the survival rate. We conclude that the use of marginal donors was viable and they could expand safely the number of liver transplants, diminishing the number of deaths on the waiting lists.



INTRODUÇÃO

O Transplante ortotópico de fígado passou a ser considerado terapêutico para as doenças terminais hepáticas em meados dos anos 80. Desde então, o número de pacientes à espera de um órgão vem crescendo substancialmente em relação ao número de doadores disponíveis em praticamente todos os serviços do mundo que realizam tal cirurgia (ADAM *et al.*, 1991; AVOLIO *et al.*, 1991; MOZES *et al.*, 1991; CASAVILLA *et al.*, 1996; ABOUNA *et al.*, 1997).

Devido ao aumento na demanda de receptores e pelo fato de esta não ser acompanhada de aumento proporcional no número de doadores existentes, a comunidade científica passou a pesquisar uma forma de se ampliar a oferta de órgãos (BRICEÑO *et al.*, 1997).

A curto prazo, a melhor solução encontrada foi uma revisão nos critérios de aceitação dos órgãos disponíveis, numa tentativa de se aumentar o número de doadores. Estes doadores são conhecidos como “doadores marginais” (ALEXANDER *et al.*, 1991). Doador marginal é todo doador que foge aos parâmetros tidos como ideais, estipulados pelo serviço o qual o doador foi notificado. Como se pode observar, este é um tema que gera controvérsia, pois não existe um consenso na literatura de quais são os critérios ideais e quais são seus parâmetros entre os vários centros transplantadores.

A grande incógnita no uso de doadores marginais é como será a resposta do receptor em relação ao órgão transplantado, se haverá um maior número de rejeições ou uma queda nos índices de sobrevida.

A literatura é farta em trabalhos que defendem o uso de doadores marginais (ALEXANDER *et al.*, 1991; ADAM *et al.*, 1991; BRICEÑO *et al.*, 1997; MARING *et al.*, 1997; ROSEN *et al.*, 1998; BRICEÑO *et al.*, 1999), porém ainda persiste a dúvida em torno de quais são os parâmetros a serem seguidos e quais são os exames que têm valor preditivo em relação à cirurgia do transplante de fígado.



OBJETIVOS

2.1. GERAL

- O objetivo deste trabalho foi analisar de forma retrospectiva o uso de doadores de fígado em relação à sobrevida dos receptores

2.2. ESPECÍFICO

- Classificar os doadores como doadores do tipo “marginal” ou “ideal”.
- Avaliar a incidência de doadores marginais utilizados neste serviço.



REVISÃO DA LITERATURA

A primeira cirurgia de transplante ortotópico de fígado foi realizada por T.E. Starzl em 1963 (Starzl, 1974). Este brilhante cientista foi o grande pioneiro e mentor da cirurgia de transplante, desenvolvendo suas técnicas, tanto cirúrgica quanto anestésica e levando tal cirurgia ao patamar de terapêutica no “National Institutes of Health Consensus Development Conference” realizado em 1983 e publicado no periódico “Hepatology”, em 1984.

No início, porém, os critérios utilizados para aceitação de um órgão eram extremamente rígidos e, pode-se até dizer, empíricos, dada a necessidade de se provar a eficácia do método como terapêutico. Utilizavam-se apenas órgãos extremamente selecionados por meio de critérios inflexíveis, tanto para doadores como para receptores, fato este que já chamava atenção do grupo de Pittsburgh, EUA, quanto ao desperdício de potenciais órgãos para transplante (MAKOWKA *et al.*, 1987). Esta inflexibilidade, assim como a concretização do método como tratamento, levou a um aumento significativo de doentes na lista de espera por um fígado (ADAM *et al.*, 1991; AVOLIO *et al.*, 1991; MOZES *et al.*, 1991; MOR *et al.*, 1992).

A grande dúvida que se tinha era se os órgãos transplantados apresentariam função normal após a cirurgia. Vários foram os métodos utilizados para se predizer a sua viabilidade: a realização de biópsia hepática (D’ALESSANDRO *et al.*, 1991; PLOEG *et al.*, 1993), testes laboratoriais rotineiros (AVOLIO *et al.*, 1991) comparados com testes mais elaborados, como o metabolismo da lidocaína, tendo este gerado polêmica na literatura (PRUIM *et al.*, 1993), com autores que se manifestaram a favor (OELLERICH *et al.*, 1991), e outros, contra (REDING *et al.*, 1993). Algumas variáveis inerentes à cirurgia também foram analisadas, tais como o tipo de solução de conservação e o tempo de isquemia fria que esses órgãos suportariam (ADAM *et al.*, 1992; GRUENBERGER *et al.*, 1993; HALLER *et al.*, 1995).

Como visto anteriormente, a confirmação do método como terapêutico, assim como a restrição em relação aos doadores em razão de qualquer alteração que estes apresentassem que pudesse questionar o sucesso da cirurgia levaram a um aumento significativo na lista de espera por um órgão (ADAM *et al.*, 1993; CUTLER *et al.*, 1993; GRANDE *et al.*, 1993; SHEIL, 1996; CASAVILLA *et al.*, 1996; SEU *et al.*, 1996).

Este número aumentou em 202% entre 1988 e 1993. O tempo médio de espera subiu de 34 para 162 dias neste mesmo período (ALEXANDER & ZOLA, 1996).

A cirurgia de transplante ortotópico de fígado expandiu suas indicações e abrangeu um número maior de pacientes, pois os índices de sobrevida alcançados já se sobrepunham à incidência de mortalidade das doenças crônicas hepáticas em estágio terminal (BRICEÑO *et al.*, 1997).

Nos EUA, existia um aumento anual de 24% de pacientes em lista de espera que evoluíram para óbito sem obter seu transplante (ABOUNA *et al.*, 1997).

No período de 1988 a 1996, o número de pacientes na lista de espera por um transplante, também nos EUA saltou de 15000 para mais de 50000, enquanto o número de transplantes realizados subiu apenas de 12.000 para 20.000 (ABOUNA *et al.*, 1997).

Como as listas de espera por um órgão apresentavam um crescimento muito maior do que a demanda, a comunidade científica se empenhou em procurar outras técnicas para remediar este deficit: redução do enxerto, uso de um fígado para mais de um receptor, aplicação da técnica de repique, transplante intervivos e xenotransplante, entre outros (BRICEÑO *et al.*, 1997), porém as dúvidas em relação a quais as variáveis com valores preditivos, tanto dos doadores, quanto dos receptores, persistiam (HERNÁNDEZ *et al.*, 1998; AVOLIO *et al.*, 1999).

A necessidade em 2000 na Europa era de aproximadamente 50 doações por um milhão de habitantes, porém os melhores resultados mostravam algo em torno de 14-27 doações por um milhão de habitantes, neste mesmo ano (BRICEÑO *et al.*, 2000).

Tornou-se imprescindível aumentar o número de doadores. Uma das soluções foi a utilização dos doadores caracterizados como não ideais (doadores marginais).

3.1 O DOADOR MARGINAL

O termo “marginal” foi inicialmente usado para doadores idosos, acima de 50 anos, dependendo do autor. Tal definição foi expandida para qualquer doador que apresentasse alterações clínicas, laboratoriais e/ou histológicas diferentes dos parâmetros tidos como ideais à captação (ALEXANDER *et al.*, 1991; ADAM *et al.*, 1991; ALEXANDER, 1992).

Em 1991, estimava-se existirem aproximadamente 12000 potenciais doadores de órgãos nos EUA, utilizando-se os critérios tidos como padrão para a época. Entretanto, apenas 1/3 destes foram aproveitados como tal, e não tinha havido aumento no número destes nos últimos 3 anos (ALEXANDER *et al.*, 1991; GARRISON *et al.*, 1991).

Alguns autores já levantavam a hipótese de que o número de doadores talvez fosse suficiente caso houvesse uma maior organização quanto às captações, principalmente no que concerne à forma de se dialogar e expor os fatos inerentes ao transplante, em especial os conceitos de morte encefálica para os familiares do potencial doador (GARRISON *et al.*, 1991).

Outras idéias foram aventadas no sentido de se aumentar o número de doadores, como incentivos monetários às famílias, despesas funerárias, descontos em tratamentos médicos ou ainda a compra de órgãos, método este comum na Índia, e até mesmo doações involuntárias, como ocorre com presos condenados à morte na China, onde os corpos após a execução pertencem ao Estado, sendo-lhes então retirados os órgãos, principalmente os rins, para venda, tanto no mercado nacional quanto internacional. Tais idéias criaram grande polêmica, com vários autores contrários a tal política (WOO, 1992; CAPLAN *et al.*, 1993).

Os vários fatores que envolvem o transplante de um órgão sólido foram bem resumidos em artigo publicado no periódico “The Medical Journal of Australia” (MOHACSI *et al.*, 1993), que mostrou toda a política do transplante naquele país e quais as diretrizes que devem ser tomadas no sentido de se organizar e fomentar o número de doações e, conseqüentemente, o número de transplantes realizados.

A dinâmica da doação de órgãos se alterou com o decorrer dos anos. Alguns autores também salientaram o aumento no número de doadores em valores absolutos, apesar da escassez dos mesmos em relação ao número de receptores, porém uma das características mais importantes, tanto nos Estados Unidos como no continente europeu foi a ampliação de doadores com mais de 50 anos e do sexo feminino com a *causa mortis* relacionada a enfermidades vasculares, tais como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, em relação ao número de doadores mais jovens, tidos como ideais, e com o

óbito mais relacionado ao trauma: acidentes automobilísticos e ferimentos por arma de fogo (ORLOWSKY & SPEES, 1993; MATESANZ & MIRANDA, 1995; CASAVILLA *et al.*, 1996; HOOFNAGLE *et al.*, 1996; BROOKS *et al.*, 1996).

ALEXANDER & ZOLA, 1996, realizaram um estudo do perfil de doações de órgãos, assim como um levantamento bibliográfico deste assunto. Esta pesquisa mostrou que 50% das doações frustradas ocorrem devido a recusa familiar. Um acompanhamento sueco realizado por SANNER, 1994, citado neste mesmo artigo, enviou 1950 cartas para adultos, dos quais 65% responderam o questionário. Destes, 62% aceitavam doar seus órgãos, mas apenas 39% permitiriam a doação de órgãos de familiares. A doação de órgãos está relacionada positivamente com jovens, masculinos e com alto grau de instrução. Em todas as faixas etárias pesquisadas, as mulheres mostraram maior reticência na doação que os homens.

Nos EUA, ainda segundo ALEXANDER & ZOLA, 1996, foi realizada uma pesquisa que mostrou que os fatores negativos para doação são: problemas étnicos, falta de conhecimento em relação ao transplante, aspectos culturais (associando-se neste item a própria língua inglesa) e fundamentos religiosos. Tais fatores estão associados a uma grande porcentagem de potenciais doadores, como a população afro-americana, hispânica, oriental e interiorana. Outra grande razão para a perda de potenciais doadores é o despreparo de equipes médicas e paramédicas dos hospitais para identificar os possíveis doadores e esclarecer os familiares para que se disponham a autorizar a doação. Num hospital de Detroit, a equipe solicitou de forma correta a doação em 60% das mortes encefálicas ocorridas, mas apenas em 12% completou-se a doação. Estima-se que aproximadamente 30% de indivíduos em morte encefálica não são reconhecidos como potenciais doadores (ALEXANDER & ZOLA, 1996).

As formas de se expandir o número de doadores podem ser agrupadas em 4 categorias, segundo ALEXANDER & ZOLA, 1996:

- Incentivos individuais e familiares para a doação de órgãos

Como citado acima, alguns tipos de compensação, tais como: pagamento parcial das despesas funerárias, reembolso monetário para a família ou alguém designado pelo doador, diminuição de custos em planos de previdência ou outras formas não monetárias, como preferência em fila de espera em caso de necessidade de um transplante na família, são tipos de incentivos passíveis de serem propostos. Estes tipos de incentivo, principalmente os de envolvimento monetário, geram grande polêmica do ponto de vista ético, por exemplo, o tráfico de órgãos, já mencionado. Em outro estudo realizado nos EUA, também citado por ALEXANDER & ZOLA, 1996, houve uma rejeição de 78% da população pesquisada em relação a reembolso monetário para doação de órgãos. Em contrapartida, 52% da população consideravam aceitável a idéia de preferência numa fila de espera por um órgão em caso de necessidade familiar.

- Criação de leis em benefício do transplante

Como exemplo pode-se citar a lei que previamente permite a um cidadão decidir quanto à doação de seus órgãos, poupando a família de tomar uma decisão difícil numa situação de pesar. Tal enquête pode ser realizada através de pesquisa associada a algum órgão oficial, como por exemplo, o que expede a carteira de habilitação.

- Educação

Educação da população em geral no sentido de conscientização da necessidade de incremento no número de doações e seus benefícios para a própria sociedade, assim como conscientização no próprio meio médico e paramédico, no sentido de se formarem mais centros de captação de órgãos em nível hospitalar.

- Redefinição dos critérios de aceitação de órgãos

A comunidade médica ligada ao transplante observou que certas variáveis dos doadores não tinham correlação com a função do enxerto após o transplante nos receptores, e, portanto, vários órgãos estavam sendo descartados baseados em critérios infundados (SILVA, 1995; ALEXANDER & ZOLA, 1996).

A curto prazo, a utilização dos doadores marginais é sem dúvida a conduta mais viável mais viável para a expansão da oferta de órgãos para transplantes (BRICEÑO *et al.*, 1997; MARING *et al.*, 1997; ROSEN *et al.*, 1998; BRICEÑO *et al.*, 1999).

Na Tabela 1 podem ser observados os vários autores e os diferentes parâmetros e critérios utilizados por cada um deles, assim como o ano em que foram descritos, para a classificação a de doadores marginais ou doadores ideais (MELENDEZ & HEATON, 1999).

Como pode ser observado, não existe um consenso entre os autores quanto aos parâmetros utilizados, assim como quanto às variáveis, para a aceitação de órgãos no transplante.

Vários centros pesquisam a este respeito numa tentativa de encontrar os reais valores dos parâmetros utilizados para a aceitação de órgãos no transplante, porém em razão do número altíssimo de variáveis e da dificuldade de se provar qual o grau de influência de cada uma delas, torna-se difícil chegar a um consenso universal destes parâmetros. O grupo de Pittsburgh, EUA, realizou um trabalho retrospectivo cruzando dados de doadores e receptores, para obter os fatores de maior risco no resultado do transplante, numa tentativa de correlacionar qual o melhor doador para determinado receptor, almejando melhores resultados e organizando a fila de espera de uma forma racional (MARINO *et al.*, 1998), enquanto que na Alemanha pesquisava-se a utilização de doadores marginais em relação ao tipo de imunossupressão utilizada no pós-transplante e sua influência nos resultados de sobrevida e disfunção do enxerto (MUELLER *et al.*, 1999).

Alguns autores são categóricos em afirmar que a expansão do número de doadores com uso dos doadores marginais é ilusória, que estes órgãos são de qualidade inferior e que a consequência da sua utilização é um empobrecimento nos resultados obtidos em relação à sobrevida, tanto do receptor quanto do enxerto, devendo-se, portanto, informar o receptor da “qualidade marginal” desse órgão (SELLS, 1999).

Não existe ainda um consenso na literatura, assim como nos vários centros de transplantes de órgãos, de quando, em qual receptor, em quais condições e sobretudo quais os reais dados para a classificação dos potenciais doadores como marginais ou ideais no rol do transplante ortotópico de fígado, porém a subutilização é um fato. Na Polônia, foi

realizada uma pesquisa que mostra como a utilização de critérios restritos leva à perda de potenciais doadores. No ano de 1999 havia 314 doadores cadáveres e em 2000, um total de 400. Entretanto apenas 33 e 62 transplantes de fígado foram realizados, respectivamente. Como exemplo, 16,2% dos doadores foram descartados por terem idade acima de 50 anos e 20,9% devido a alterações de enzimas hepáticas. Outras causas citadas nessa análise mostram problemas típicos do Terceiro Mundo, como a falta de transporte para a equipe na busca de um órgão (POLAK *et al.*, 2002).

É importante salientar este contraste, já citado anteriormente, da necessidade de se expandir o número de doadores por meio de educação, conscientização e treinamento de equipes médicas, idéia esta compartilhada por SCHÜTT, 2002, mostrando tais diretrizes educacionais na Alemanha. Outros países apresentam diversos obstáculos pela falta de cultura e esclarecimentos sobre importantes conceitos próprios do transplante, como exemplo, a morte encefálica (AKGÜN *et al.*, 2002).

Tabela 1: Critérios utilizados para classificação e aceitação de doadores, conforme vários autores, adaptado de MELENDEZ & HEATON, 1999:

Autor	Alexander <i>et al.</i>	Mor <i>et al.</i>	Mirza <i>al.</i>	<i>et</i> Gonzáles <i>al.</i>	<i>et</i> De <i>al.</i>	Carlis <i>et</i> Seu <i>et al.</i>	Agnes <i>et al.</i> *	
							Menor	Maior
Ano	1991	1992	1994	1994	1996	1996	1996	1996
Idade (anos)	<15/>45	>50	>55	>60	>55	>60	>55	>55
Peso (Kg)		>100	Obeso			Obeso	Sobrepeso	Sobrepeso
AST		> 150U/ml	>160U/L	>160U/L			>150U/dl	>150U/dl
ALT		>100U/ml					>150U/dl	>150U/dl
Fosfatase alcalina				>300U/L				
TP		>15"					<50%	<50%
Bile(mg/dl)				>2,5			>2	>2
INR						>1,5		
Na (mEq/l)							>160	>160
HbsAg positivo				Sim				
Anti-HBc positivo						Sim		
Anti-HCVpositivo				Sim		Sim		
Esteatose >60%			Sim		Sim			
UTI (dias)		>3	>5		>5		3 a 7	>7
Hipotensão		<90(>15)	<80(>60)		?(>60)		<70(>60)	<50(>60)
Parada cardíaca no intra-operatório			Sim					
Dopa (µg/kg/min)		>15	>15		>10			
Dobutamina (µg/kg/min)			>10					
Adrenalina/nor-adr (µg/kg/min)			Sim					
Débito urinário					Oligúria		Oligúria	Anúria
Acidose metabólica						Severa		
pO ₂ (mmHg)		<70					<80	<60
Infecção pulmonar			Sim	Sim				
Cultura de ponta de catéter			Sim	Sim				
Meningite bacteriana			Sim	Sim				
Abuso de álcool			Sim	Sim		Sim		
Abuso paracetamol			Sim					
Abuso de drogas				Sim		Sim		
Hipertensão intratável			Sim					
Doença cardiovascular			Sim					
Von Willenbrand			Sim					

* definiu como doador marginal a presença de 1 critério maior ou múltiplos menores

Ainda estamos longe de um consenso, pois o número de variáveis e seus reais valores são de difícil mensuração. A cada dia, novos trabalhos interrogam os valores preditivos no transplante ortotópico de fígado e as respostas a essas interrogações podem ser o norte para vários centros transplantadores.

3.2 A IDADE

O exemplo mais expressivo da busca de um determinado valor nestas variáveis é a idade do doador. A maioria dos autores utiliza a idade em torno de 50 anos como parâmetro para doadores de alto risco, entretanto, nos últimos 10 anos, este limite de idade vem se expandindo gradativamente (GRANDE *et al.*, 1993; ADAM *et al.*, 1993; MARINO *et al.*, 1995; YERSIZ *et al.*, 1995), apesar de alguns autores relatarem índices de sobrevida, tanto dos enxertos, quanto dos receptores, piores quando foram utilizados doadores com mais de 60 anos (WASHBURN *et al.*, 1996), ou mesmo menos (MARINO *et al.*, 1996). Outros citam a necessidade de cautela no uso de doadores com mais de 50 anos, dizendo que este não deve ser um fator de exclusão de um órgão por si só (TISONE *et al.*, 1997).

PALACIOS, 1999, cita que fígados de doadores com mais de 50 e menos de 60 anos não apresentaram diferenças estatísticas no resultado da sobrevida dos receptores, porém os de doadores com mais de 60 anos apresentaram índices de sobrevida do receptor menor em cinco anos, porém sem diferença estatística. ROMERO *et al.*, 1999, relataram sua experiência na utilização com sucesso de doadores com mais de 80 anos, desde que outros parâmetros marginais, tais como esteatose ou tempo de isquemia fria, tenham margem em relação aos seus “parâmetros marginais”. Entretanto, DE CARLIS *et al.*, 1999, mostraram em trabalho retrospectivo que a controvérsia em relação à idade do doador persiste, principalmente quando associada a outros critérios marginais num mesmo doador. Outras séries corroboram com as mesmas idéias, BRICEÑO *et al.*, 1999, preconizaram a utilização de doadores marginais em receptores de maior risco ou em casos de urgência e, em trabalho retrospectivo, mostraram não haver diferença estatística em relação à sobrevida destes receptores quando comparados com outros que receberam fígados de doadores ideais nas mesmas circunstâncias.

Numa revisão bibliográfica realizada por LOINAZ & GONZÁLEZ, 2000, estes autores mostram as controvérsias encontradas na literatura entre vários cientistas, onde alguns afirmam que a idade é um fator preditivo no transplante de fígado enquanto outros afirmam não existir correlação entre este dado e a sobrevida dos receptores. Mostram também o aumento na média de idade dos doadores na Espanha entre 1992, quando esta era de 33,3 anos, e 1997, quando esta passou a ser de 46 anos. Neste mesmo artigo, os autores mostraram que outros itens considerados como diretrizes no transplante, principalmente em relação aos doadores, tais como resultados de exames laboratoriais, sexo, tempo de internação em UTI e tempo de hipotensão, associados ou não ao uso de drogas vasoativas, também apresentam grandes controvérsias.

O uso de doadores marginais poderia afetar os resultados a longo prazo dos enxertos, que poderiam apresentar disfunção tardia do órgão enxertado, necessidade de retransplante, assim como disfunção precoce ou outras relacionadas com o seu uso (BRICEÑO *et al.*, 2000).

A equipe de Barcelona, Espanha, mostrou a associação de doadores septuagenários (ou mais idosos) com a disfunção e perda do enxerto após um ano de transplante, questionando a utilização desses doadores de forma liberal e não seletiva (BUSQUETS *et al.*, 2001).

3.3 A ESTEATOSE

A esteatose é outro grande fator que gera polêmica entre os centros transplantadores. Alguns autores, em meados da década passada, já estudavam a utilização de fígados com esteatose, cujo conceito descreve-se a seguir, numa tentativa de expandir com segurança o número de doadores (STRASBERG *et al.*, 1994; FISHBEIN *et al.*, 1997). Seu diagnóstico histológico é de incidência variável como mostra o grupo de Barcelona, Espanha, estando este diagnóstico relacionado ao tipo de corante e de técnica de preparo da lâmina a ser examinada (UREÑA *et al.*, 1998). Vários centros estudam, de forma experimental, as causas e conseqüências da esteatose na cirurgia de fígado e no transplante,

principalmente em relação à resistência do fígado à isquemia quente, à isquemia fria, ao fluxo sanguíneo hepático e às lesões referentes a reperfusão (TAKAHASHI *et al.*, 1999; FUKUMORI *et al.*, 1999; SEIFALIAN *et al.*, 1999; SELZNER *et al.* 2000).

Na população em geral, a esteatose ocorre numa incidência de 6 a 11% nos países ocidentais, conforme estudo realizado em autópsias por morte em acidentes automobilísticos (SELZNER *et al.*, 2000), porém sua prevalência em potenciais doadores é mais alta, atingindo 26%. A causa deste aumento está correlacionada, provavelmente, a uma má nutrição dos potenciais doadores, assim como ao tempo de permanência em UTI em morte encefálica prolongada.

A esteatose é atualmente classificada de forma quantitativa e qualitativa. A avaliação quantitativa é baseada na porcentagem de hepatócitos contendo vacúolos de gordura em seu citoplasma. D'ALESSANDRO *et al.*, 1991, propuseram uma classificação usando três diferentes graus: leve, com até um terço dos hepatócitos acometidos; moderada, quando o número de hepatócitos acometidos situa-se entre um terço e dois terços; e grave, quando o número de hepatócitos com infiltração gordurosa está acima de dois terços. A classificação qualitativa divide a esteatose em macro e microgoticular. Esta classificação é baseada na arquitetura histológica do hepatócito. A esteatose macrogoticular caracteriza-se pela presença de um vacúolo de grande dimensão com a capacidade de deslocar o núcleo para a periferia. Este tipo é mais comumente associado à obesidade, diabetes e abuso de ingestão alcoólica. Na esteatose do tipo microgoticular, o hepatócito contém vários vacúolos gordurosos e o núcleo persiste no centro da célula.

A esteatose microgoticular -ou microesteatose- é causada pela disfunção da β -oxidação mitocondrial, estando normalmente associada a toxinas ou distúrbios metabólicos. FROMENTY *et al.*, (apud SELZNER & CLAVIEN, 2001) propôs que a esteatose microgoticular está associada a baixos níveis de energia celular (SELZNER & CLAVIEN, 2001).

A esteatose está associada a um distúrbio da microcirculação hepática na sua forma macrogoticular por provável compressão dos capilares sinusóides devido ao aumento celular, hipótese que é comprovada por estudos experimentais em ratos, onde se observou

uma diminuição de até 50% da luz desses capilares sinusóides em fígados de ratos esteatóticos (SELZNER & CLAVIEN, 2001). Alguns grupos preconizam que a utilização de doadores com macroesteatose acima ou igual a 25% aumenta de forma significativa os riscos de disfunção do enxerto pós-transplante de fígado (ZAMBONI *et al.*, 2001).

Outro distúrbio causado pela esteatose é um perjúrio na apoptose do hepatócito acometido, levando à formação de células mortas anômalas. Finalmente, a regeneração hepatocelular está acintosamente comprometida, não permitindo a restauração de tecido hepático perdido (SELZNER & CLAVIEN, 2001).

Como discutido acima, a esteatose é uma das variáveis na classificação de critérios marginais. A provável fisiopatologia da esteatose na disfunção do enxerto é sua correlação entre diminuição da luz do capilar sinusóide com uma diminuição do fluxo e, conseqüentemente, uma diminuição da oxigenação do hepatócito e amplificação das lesões de isquemia/reperfusão, ou seja: a turgescência hepatocítica, associada já a uma diminuição na luz do sinusóide facilitaria, a agregação plaquetária e linfocitária intravascular, potencializando-se assim a injúria hepática (SELZNER & CLAVIEN, 2001).

É importante salientar que a esteatose é diretamente proporcional à idade, ou seja: sua incidência é mais elevada em indivíduos mais velhos. Em relato de KORENU & DIKDAN, 2002, numa análise de 503 autópsias em que 24% apresentaram esteatose, 1% tinha menos de 20 anos, 18% tinham entre os 20 e 40 anos e 39% tinham acima de 60 anos, exatamente a faixa etária em que mais se observa um acréscimo no número de doadores.

Porém estes dados foram obtidos utilizando-se, na microscopia, a fixação com Hematoxilina-Eosina e, neste mesmo artigo, os autores citaram que, utilizando-se fixadores mais específicos, como “Oil Red O”, o número de casos de esteatose poderia chegar a 50% (KORENU & DIKDAN, 2002; IMBER *et al.*, 2002, a), corroborando com os achados da equipe de Barcelona, em trabalho já citado acima.

Em estudo que na sua essência lembra o realizado por MIRZA *et al.*, 1994, IMBER *et al.*, 2002b, interrogam várias equipes transplantadoras, tanto no Reino Unido quanto nos Estados Unidos, através de um questionário que focaliza a conduta em relação à pesquisa, aceitação e utilização de fígados esteatóticos. O que se observou foi uma

variedade de condutas, não havendo uma uniformidade destas, sendo salientado pelos autores a necessidade de se organizar uma conduta única em nível mundial (IMBER *et al.*, 2002, b).

3.4 O SÓDIO

Uma das primeiras menções ao sódio como critério de seleção de órgãos foi feita por AVOLIO *et al.*, 1991, que, à época, utilizavam o valor de limite superior da concentração sérica, 145mEq/l como sendo também o limite de consideração deste como critério marginal.

GONZÁLEZ *et al.*, 1994, em um trabalho prospectivo com 178 transplantes e analisando 54 variáveis chegaram ao resultado de que o sódio era uma das que tinham valor preditivo, em análise tanto univariada como multivariada, associado ao tempo total de isquemia, transfusão de plaquetas e atividade de protrombina. Estes já aventavam a hipótese de que o aumento nos índices de disfunção do enxerto em relação ao sódio estava provavelmente ligado à falta de experiência das equipes médicas no manuseio dos doadores no que tange à hidratação e distúrbio hidroeletrolítico.

BRICEÑO *et al.*, 1997, num trabalho retrospectivo analisando 153 transplantes, chegaram à conclusão de que a sobrevida dos receptores que, após um mês do transplante, que apresentavam o sódio sérico acima de 150mEq/l era estatisticamente inferior aos que apresentavam este eletrólito com valores inferiores ao acima citado. Entretanto, a sobrevida após seis meses, um ano, dois anos e três anos era semelhante nos dois grupos.

Em 2000, BRICEÑO *et al.* salientaram a importância dos cuidados anestésicos necessários em relação aos receptores quando estes recebem fígados de doadores que apresentavam valores de sódio sérico acima de 155mEq/l.

3.5 OUTROS CRITÉRIOS

GRUENBERGER *et al.*, 1993, concluíram que o tempo de permanência em UTI era um dos critérios de maior valor preditivo levantados neste trabalho. A ligação deste fator com a falência do enxerto e, conseqüentemente, com a sobrevida dos receptores é

multifatorial. Provavelmente há uma ligação entre hipernatremia, esteatose, infecção e tempo prolongado em UTI, pois ainda existe uma inexperiência no manuseio destes pacientes no que tange à hidratação e nutrição. Estas hipóteses são compartilhadas por PRUIM *et al.*, 1993, que salientaram a idéia de depleção das reservas energéticas hepáticas, que se exacerbam durante o período de isquemia, propiciando a falência do órgão.

Outros autores defendem a preservação dos órgãos com Universidade de Wisconsin, por este permitir um tempo maior de isquemia fria, levantado nestes trabalhos como sendo um dos fatores preditivos no transplante ortotópico de fígado (ADAM *et al.*, 1992; PLOEG *et al.*, 1993).



CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os 197 casos de transplantes ortotópicos de fígado realizados de março de 1991 a dezembro de 2001 na Unidade de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os dados referentes a estes transplantes foram revisados dos prontuários médicos e das fichas de acompanhamento dos doadores de órgãos preenchidas pela Central de Captação de Órgãos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e pela Central Estadual de Transplantes – Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os casos que apresentaram os dados requeridos pelo estudo referentes aos doadores, aos receptores e à cirurgia, acessíveis e de forma completa.

4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os casos referentes a transplantes de urgência, óbitos ocorridos durante a cirurgia e os casos de retransplantes, assim como os que apresentavam dados incompletos.

4.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Dos 197 casos levantados tornaram-se elegíveis para o estudo 148. Foram descartados 49 casos, sendo 15 (7,61%) casos de retransplante de fígado, em 14 (7,11%) os dados obtidos foram insuficientes, em 6 (3,05%) a indicação foi hepatite fulminante e os 14 restantes foram descartados por ocorrência de óbito em sala (7,11%).

4.4. CLASSIFICAÇÃO DOS DOADORES

Os dados dos doadores de fígado foram obtidos, como já mencionado, na Central de Captação de Órgãos do Hospital das Clínicas da UNICAMP, preenchendo-se uma folha de anotação de dados dos doadores (anexo 1). Seguem abaixo os itens pesquisados em relação aos doadores:

- Idade em anos
- Sexo
- Presença ou não de parada cardíaca
- Tipagem sanguínea pelo sistema ABO
- Presença ou não de pressão sistólica abaixo de 60mmHg por, no mínimo, uma hora e duração deste tempo de hipotensão, em horas
- Uso ou não de dopamina ($\mu\text{g/kg/min}$)
- Tempo de uso de dopamina em horas
- Uso ou não de dobutamina ($\mu\text{g/kg/min}$)
- Tempo de uso de dobutamina em horas
- Uso ou não de noradrenalina ($\mu\text{g/kg/min}$)
- Tempo de uso de noradrenalina em horas
- Antecedente referido de drogadição
- Antecedente referido de alcoolismo
- Presença ou não de infecção sistêmica
- Valor sérico das bilirrubinas totais em mg/dl

- Valor do sódio sérico em mEq/l
- Valor sérico da aspartato aminotransferase (AST) em UI/L
- Tempo de intubação oro-traqueal em horas
- Presença ou não de esteatose macro ou microgoticular na biópsia de congelação.

Os exames laboratoriais dos doadores foram realizados nos hospitais em que foram realizadas as captações, segundo os padrões de cada serviço.

A avaliação histológica da biópsia obtida do fígado doador foi realizada no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sendo a leitura realizada pelos patologistas do Grupo de Fígado. O fragmento hepático selecionado após a congelação foi fixado em formalina a 10%, incluída em parafina, cortado e corado com Hematoxilina-Eosina (HE). O grau de acometimento da esteatose foi definido como leve (menor que 30%), moderada (entre 30 e 60%) e grave (maior que 60%), e qualitativamente como macro e microesteatose, baseado na classificação de D’ALESSANDRO *et al.*, 1991.

4.4.1. Doadores marginais

A classificação dos doadores marginais foi adaptada utilizando-se dados obtidos de vários autores, como descrito a seguir, e seus valores de referência constam na Tabela 1:

O critério “idade” teve seus limites baseados em trabalho realizado por MIRZA *et al.*, 1994; DE CARLIS *et al.*, 1996 e AGNES *et al.*, 1996.

O limite das aminotransferases foi obtido com base em trabalho realizado por AGNES *et al.*, 1996; MOR *et al.*, 1992 e MIRZA *et al.*, em 1994.

O valor limítrofe de bilirrubina e do sódio sérico se baseia em dados publicados por AGNES *et al.*, 1996.

A utilização de drogas vasoativas teve seu número de corte baseado em dados publicados por DE CARLIS *et al.*, 1996, e BRICEÑO *et al.*, 1997. A presença de parada cardíaca e o tempo de intubação oro-traqueal foram utilizados como critérios baseando-se em dados de MIRZA *et al.*, 1994.

Antecedentes pessoais, como um todo, abrangendo o uso de álcool e drogadição, foi considerado como parâmetro marginal baseado em publicações de MIRZA *et al.*, 1994; GONZÁLEZ *et al.*, 1994 e SEU *et al.*, 1996.

A biópsia hepática foi realizada somente nos casos em que houve suspeita macroscópica de esteatose. As alterações em relação à esteatose na biópsia hepática tiveram seus parâmetros definidos com base em dados publicados por MIRZA *et al.*, 1994, DE CARLIS *et al.*, 1996, SELZNER & CLAVIEN, 2001 e IMBER *et al.*, 2002a.

A definição destes critérios separando-os em maior ou menor se encontra-se na Tabela 2. Foram classificados como marginais todos aqueles que apresentaram pelo menos três critérios maiores ou um critério maior e três menores, ou dois maiores e dois menores. Procedeu-se então à comparação do índice de sobrevida dos receptores que receberam os órgãos dos doadores com três ou mais critérios maiores e daqueles que os receberam de doadores com menos de três critérios maiores.

4.4.2. Doadores ideais

Foram classificados como doadores de fígados ideais todos aqueles doadores que apresentaram até 3 critérios menores ou menos, ou um critério maior e somente 2 menores ou menos.

4.5. CARACTERÍSTICAS DOS RECEPTORES

Foram analisados os dados obtidos dos prontuários médicos dos receptores. Em relação a estes, as variáveis são citadas a seguir, assim como a sobrevida e o tempo desta e dos mesmos em meses:

- Idade em anos
- Sexo
- Etiologia da doença hepática, sendo estas divididas em quatro causas, a saber:

1. alcoólica associada ou não ao carcinoma hepatocelular (CHC)
2. heredo-degenerativa associada ou não ao CHC
3. colestática associada ou não ao CHC
4. viral associada ou não ao CHC

observação: o mesmo paciente pode apresentar mais de uma causa que indicou o transplante.

- Tempo de isquemia fria em minutos
- Tempo de isquemia quente em minutos
- Tempo de cirurgia em minutos
- Quantidade de unidades de hemáceas transfundidas no intra-operatório
- Valor do critério de Child-Pugh imediatamente anterior ao transplante

Todos estes dados estão explicitados no Anexo 2, excetuando-se os nomes, tanto dos doadores quanto dos receptores, sendo estes identificados pelo registro hospitalar dos receptores.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizaram-se tabelas de frequências para as variáveis categóricas (sexo, parada cardíaco-respiratória, tipagem sanguínea, hipotensão, uso de dopamina, uso de dobutamina, antecedente referido de drogadição e/ou álcool e antecedente de infecção) e estatísticas descritivas para as variáveis contínuas (idade, peso, tempo de hipotensão, tempo de uso de dopamina, tempo de uso de dobutamina, tempo de uso de noradrenalina, valor sérico das bilirrubinas totais, valor sérico do sódio, valor sérico da aspartato aminotransferase e tempo de intubação oro-traqueal).

A sobrevida dos receptores foi avaliada até o 180º dia de pós-operatório. Para verificar quais destes fatores acima tiveram influência na sobrevida dos receptores, utilizou-se o estimador de Kaplan-Meyer para as curvas de sobrevida dos receptores. Para comparar as curvas de sobrevida de cada grupo utilizou-se o teste Log-rank. Para verificar quais das variáveis que influenciaram no tempo de sobrevida foi utilizada a Análise de Regressão de Cox (COLLET, 1994).

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP sob o parecer 384/02.

Os programas computacionais utilizados nesta análise estão descritos abaixo:

- The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.02. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.
- Microsoft Windows XP.

Tabela 2: Apresentação da classificação dos critérios ditos maiores ou menores utilizados para análise dos dados coletados dos doadores de fígado para fins de classificação destes doadores como ideais ou marginais.

Dados	Critérios Menores	Critérios Maiores
Idade	_____	Maior que 55 anos
Peso	_____	Maior que 100 kg
AST	_____	Maior que 150 UI/l
Bilirrubina	_____	Maior que 2 mg/dl
Sódio	_____	Maior que 160 mEq/l
Drogas vasoativas	Dopamina até 10 µg/kg/min	Dopamina maior que 10µg/kg/min ou uso de dobutamina e/ou noradrenalina em qualquer dose
Parada cardíaca	Ausência	Presença
Antecedentes pessoais	Etilismo e/ou drogadição	_____
Tempo de intubação oro-traqueal	0 a 4 dias	Maior que 5 dias
Biópsia hepática	Esteatose leve*	Esteatose moderada** ou grave***
Hipotensão arterial	_____	Se pressão sistólica menor que 60mmHg por, no mínimo, 1 hora
Infecção	presente	_____

AST = Aspartato Aminotransferase

*leve = microesteatose em qualquer porcentagem e/ou macroesteatose em até 30% dos hepatócitos

**moderada = macroesteatose presente entre 30% e 60% dos hepatócitos

***grave = macroesteatose presente em mais de 60% dos hepatócitos



RESULTADOS

Em relação aos doadores:

Dos 148 doadores dos transplantes que se tornaram elegíveis para este estudo, 108 (72,97%) eram do sexo masculino e 40 (27,03%) do sexo feminino. Destes, cinco (3,38%) apresentaram idade superior a 55 anos.

A distribuição dos doadores em relação ao tipo sanguíneo se encontra representada no Gráfico 1.

Hipotensão prévia à doação foi observada em 26 (17,57%) dos doadores, sendo que o tempo desta variou de uma 1 até 24 horas, como mostra a Tabela 3. Não foi possível colher tais dados em 10 pacientes, por não terem sido relatados em nenhum dos documentos. Apenas 13 (8,78%) apresentaram parada cardíaco-respiratória prévia à doação.

Em relação ao uso de aminas vasoativas, em 116 (79,45%) doadores foi administrado dopamina, com tempo médio de uso de 24,28 horas (1 - 216). Em 6 doadores (4,14%) foi administrado dobutamina, com tempo médio de uso de 26,5 horas (3 - 48) e em 40 (27,59%) foi utilizado noradrenalina, com tempo médio de uso de 26 horas (2 - 120). Não havia referência ao uso de tais drogas em 8 casos. Somando-se os casos em que foi utilizado dopamina acima de 10µg/kg/min com os casos em que se usou dobutamina e/ou noradrenalina em qualquer dose, conforme a classificação de doadores marginais utilizada, 59 (40,41%) casos apresentavam estas condições.

Antecedente de alcoolismo foi positivo em apenas 7 (4,73%) dos doadores e de drogadição em 3 (2,03%). Quadros infecciosos foram registrados em 27 (18,24%) dos doadores.

Em relação à análise dos resultados das dosagens de bilirrubina dos doadores, 9 (6,62%) apresentaram dosagem acima de 2 mg/dl. Não houve referência de tal dado em 12 doadores.

O sódio apresentou-se acima de 160mEq/l em 24 (17,02%) dos doadores, com uma perda da referência em 7 casos.

A aspartato aminotransferase se encontrou-se acima de 150 UI/L em 19 doadores. Este dado também não foi disponível em 6 casos.

O tempo de intubação oro-traqueal acima foi de cinco dias em 141 (98,60%) dos casos, sendo que em 2 casos não se obteve tal dado.

Em 57 casos realizou-se biópsia hepática de congelação por suspeita de esteatose. Destas, à microscopia óptica, observou-se 1 (1,75%) caso de macroesteatose grave, 3 (5,26%) casos de moderada e 3 (5,26%) de leve. Em relação à microesteatose, observaram-se 3 (5,26%) diagnosticadas como graves, 3 (5,26%) como moderadas e 25 (43,86%) como leves. Em 23 (45,61%) biópsias, o resultado foi normal.

A classificação dos doadores segundo a aplicação dos critérios maiores e menores (referentes aos dados obtidos) mostrou que 91 (61,48%) deles foram marginais e 57 (38,53%) ideais.

Em relação aos receptores:

Dos 148 receptores dos transplantes de fígado do grupo estudado, 109 (73,65%) eram do sexo masculino e 39 (26,35%) do sexo feminino. A idade média dos receptores foi de 43,7 anos (8-67). Segundo a classificação de Child-Pugh, 1 (0,68%) apresentava-se classificado como A, 22 (14,86%) eram B e 125 (84,46%) eram C. As causas, bem como suas respectivas frequências, que originaram a indicação dos transplantes se encontram apresentadas no Gráfico 2:

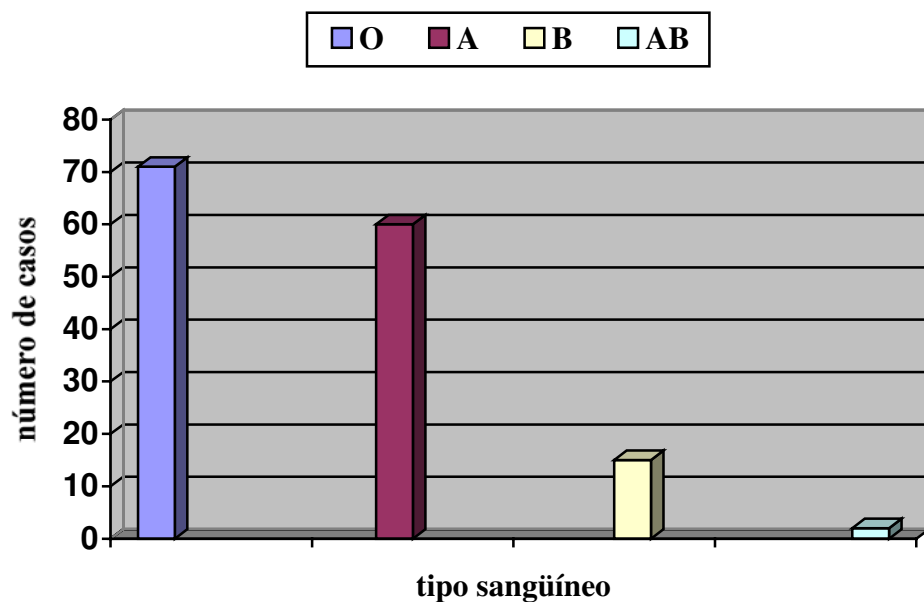


Gráfico1: Distribuição da frequência da tipagem sanguínea dos casos estudados segundo as anotações obtidas da ficha da Central de Captação do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Tabela 3: Distribuição da frequência do número de doadores segundo o tempo de hipotensão apresentado, obtido da ficha da Central de Captação do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Tempo de hipotensão	Frequência de doadores	Porcentagem
1 hora	2	1,45%
2 horas	4	2,90%
4 horas	1	0,72%
5 horas	2	1,45%
6 horas	2	1,45%
12 horas	1	0,72%
17 horas	1	0,72%
24 horas	3	2,17%

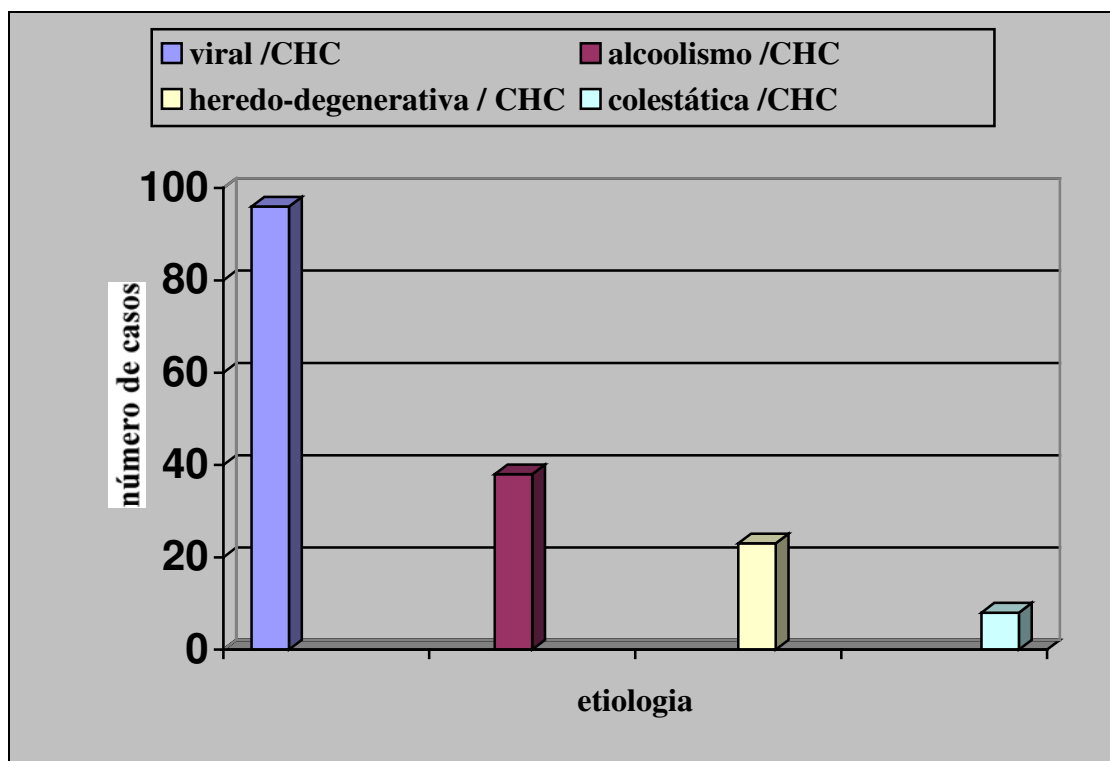


Gráfico 2: Distribuição das indicações dos transplantes conforme etiologia, segundo dados colhidos na Central de Captação de Órgãos do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

(+/-CHC = presença ou não de associação com carcinoma hepatocelular)

O tempo de isquemia fria foi, em média, de 649 ± 140 minutos (330 - 1050). Em relação à isquemia quente, a média foi de 64 ± 24 minutos (30 - 165), enquanto que o tempo de cirurgia foi de 517 ± 132 minutos (270 - 900).

A média de transfusão de concentrado de hemáceas foi de $7,59 \pm 8,67$ unidades (0 - 64), com mediana de 5,50 unidades.

Foram realizadas 57 biópsias hepáticas, das quais 34 (59,65%) apresentaram alterações. Destas, 30 (84,23%) foram classificadas como esteatose leve e 4 (11,77%) como esteatose moderada/grave.

A sobrevida dos receptores de fígado em 180 dias foi de 77,03%, segundo o estimador de Kaplan-Meier (Gráfico 3).

Não se observou diferença estatisticamente significativa quando se relacionou a sobrevida dos receptores com as seguintes variáveis: idade, sexo, AST, bilirrubinas, sódio, uso de aminas vasoativas, antecedentes referidos de alcoolismo, drogadição, infecção ou grau de esteatose.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou a sobrevida dos receptores com o uso de doadores marginais em relação ao uso de doadores ideais ($p=0,45$), como apresentado no Gráfico 4.

Não houve diferença estatística significativa quando se comparou a sobrevida dos receptores que receberam órgãos oriundos de doadores com três ou mais critérios maiores em relação àqueles que receberam órgãos de doadores com menos de três critérios menores ($p=0,80$).

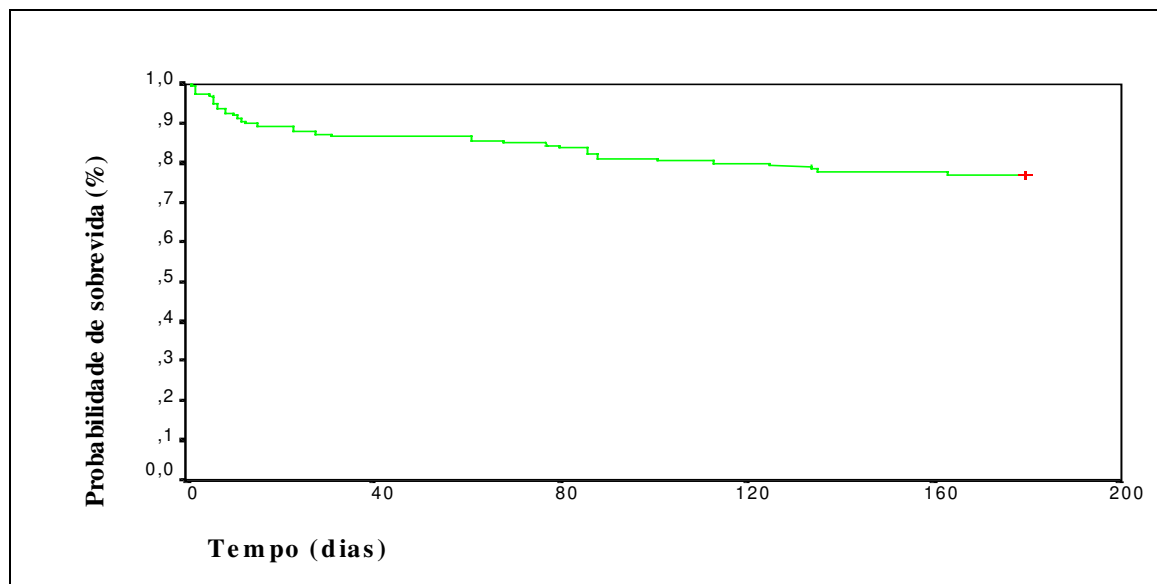


Gráfico 3: Curva de sobrevida segundo, o estimador de Kaplan-Meyer, dos 148 pacientes submetidos ao transplante de fígado na Unidade de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de 1994 a 2001.

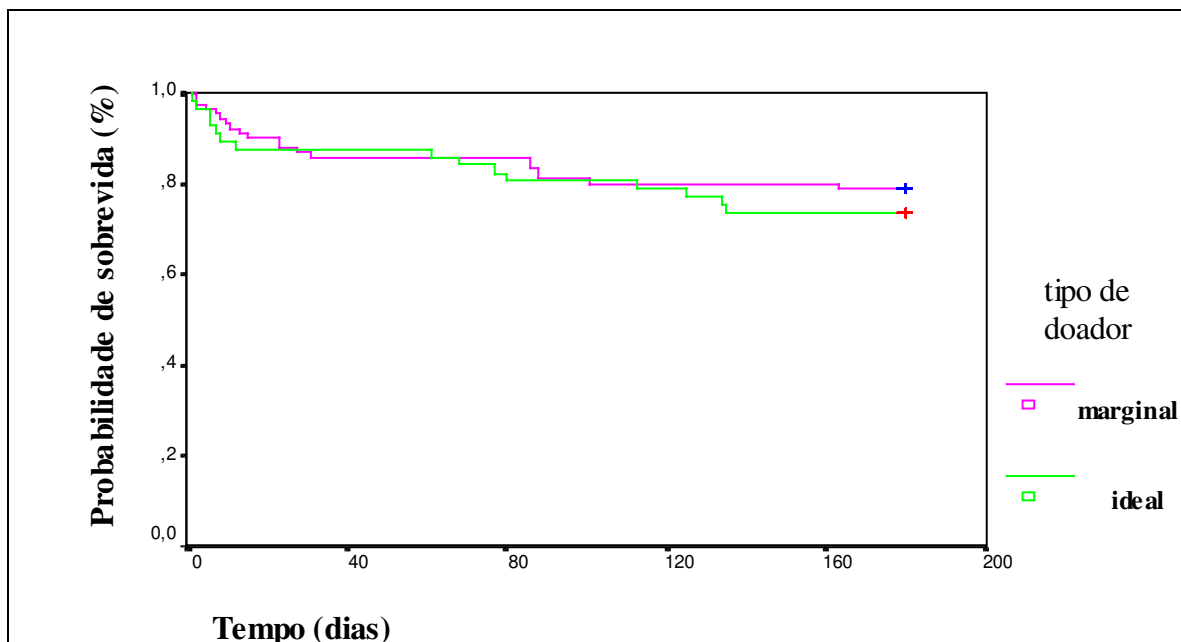


Gráfico 4: Curvas de sobrevida dos receptores de fígados oriundos de doadores classificados como ideais (n=57) ou como marginais (n=91), no período de 1994 a 2001, na Unidade de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,45$).

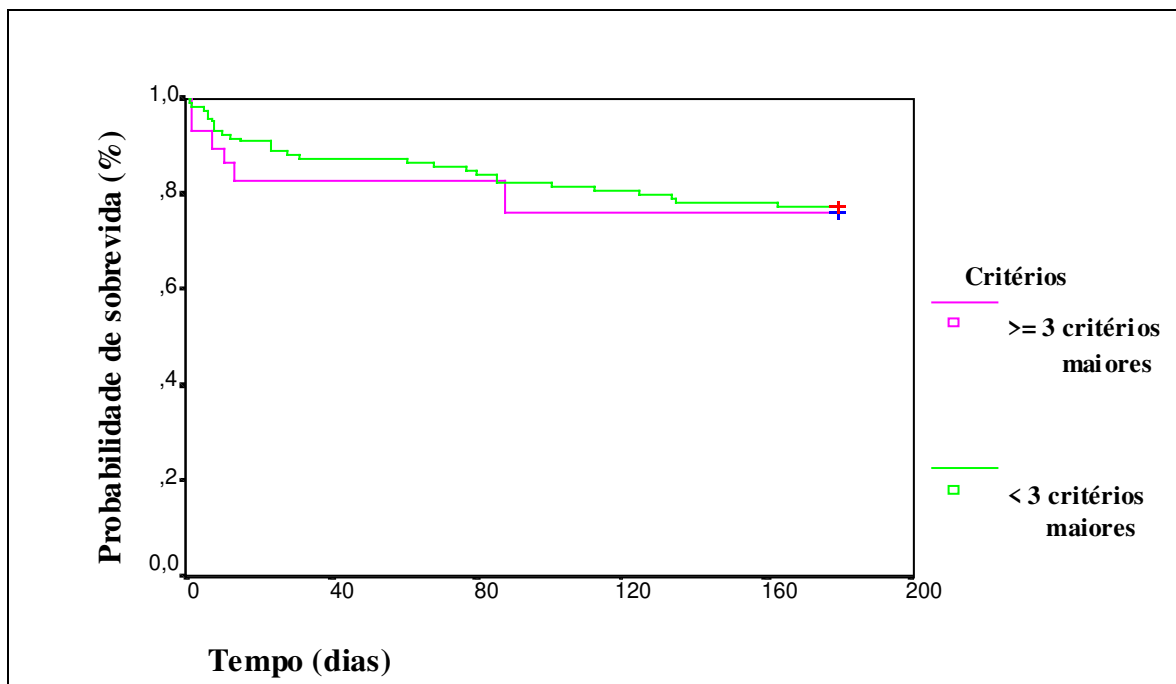


Gráfico 5: Curvas de sobrevida dos receptores transplantados na Unidade de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da UNICAMP que receberam fígados de doadores com 3 ou mais critérios maiores e de doadores com menos que 3 critérios maiores.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes dois grupos ($p=0,80$).



DISCUSSÃO

Apesar de ser pequeno o número de doadores acima de 55 anos nesta análise - apenas cinco casos - não se observou diferença estatística em relação à sobrevida dos receptores, portanto, nesta análise, a idade do doador não foi um fator relevante no resultado do transplante de fígado.

A idade, como já destacamos, é um dos aspectos mais estudados no sentido de expandir os critérios de aceitação de órgãos e aumentar o número de doadores. Alguns grupos, no início da década anterior, já alertavam em relação às suas experiências positivas na utilização de doadores mais idosos. GRANDE *et al.*, 1993, já afirmavam que o limite utilizado até então pelo serviço de Barcelona, de 45 anos de idade, era empírico, baseado em limites utilizados para outros órgãos, como coração e rim, que apresentam uma queda funcional com a idade, fato que não se observa no fígado, provavelmente por seu aporte sanguíneo muito acima de suas necessidades. Estes autores passaram a utilizar doadores com idade superior à acima citada e, posteriormente, comparando os dois grupos - o primeiro com idade média de 25 ± 9 anos e o segundo com 53 ± 7 anos - observaram não haver diferença estatística em relação à sobrevida em 30 meses de acompanhamento.

ADAM *et al.*, 1993, corroboram este princípio, mas alertam para o fato de que doadores mais idosos apresentam índices maiores de esteatose hepática, em que a biópsia tem seu valor diagnóstico e deve ser usada mais rotineiramente. Confirmando este dado, o índice de recusa de órgãos nesta faixa etária devido a esteatose foi de 40%. Interessante notar que a evolução dos receptores em relação à disfunção do enxerto foi menor no grupo oriundo de doadores mais idosos, provavelmente por estes terem sido mais policiados em relação aos outros critérios. Com doadores com mais de 60 anos, igualmente, não se observou diferença em relação ao grupo controle. Portanto, este centro também é favorável ao uso de doadores idosos no sentido de diminuir a fila de espera e, conseqüentemente, o número de óbitos nesta.

YERSIZ *et al.*, 1995, em estudo semelhante, chegaram à conclusão de que o uso de doadores acima de 50 anos é viável, porém obtiveram índices mais elevados de disfunção tardia do enxerto, ou seja: necessidade de retransplante em até 30 dias. Estes autores salientaram uma ocorrência maior de colestase no período pós-operatório nos pacientes que receberam fígados oriundos de doadores idosos, independentemente da

normalização do tempo de protrombina, assim como das aminotransferases neste mesmo período, o que caracterizava a disfunção tardia. Entretanto, o índice de disfunção primária do enxerto foi o mesmo nos dois grupos, assim como a sobrevida. Os autores concluem, então, que a utilização de doadores considerados marginais devido à idade devem ser utilizados, com a ressalva de se estar atento ao diagnóstico precoce dos casos de disfunção tardia do enxerto e desde que a equipe esteja ciente de um aumento no número de retransplantes, assim como da necessidade de diminuir o tempo de isquemia fria a que estes órgãos são submetidos e, concordando com ADAM *et al.*, 1993, recomendam a utilização de biópsia hepática de forma mais liberal.

Contrariamente a estas conclusões, MARINO *et al.*, 1995, em trabalho retrospectivo analisaram 462 transplantes realizados, dividindo-os em 2 estudos. No primeiro compararam a sobrevida do enxerto em pacientes que receberam órgãos oriundos de doadores com idade entre 60 e 79 anos com a de pacientes que tiveram seus doadores abaixo desta faixa, chegando à conclusão de que a sobrevida dos pacientes no primeiro grupo foi de 62% e no segundo de 78% ($p=0,37$), porém a sobrevida do enxerto foi de 43% e 71%, respectivamente ($p=0,0001$). No segundo estudo, chegaram à conclusão de que as únicas variáveis que levaram a um maior índice de disfunção do enxerto foram a idade e o sexo do doador, no primeiro caso, quando este tinha mais de 45 anos e, no segundo, em doadoras femininas para receptores masculinos, questionando o uso de doadoras acima de 60 anos. Concluíram, nos dois trabalhos, que estes órgãos não devem ser descartados e sim, aproveitados para pacientes em situações excepcionais.

WASHBURN *et al.*, 1996, também concluem que deve existir cautela no uso de doadores com mais de 60 anos, recomendando seu uso apenas em pacientes em situação especial na lista de espera e não de forma indiscriminada em pacientes, teoricamente, são.

Conclusões semelhantes foram alcançadas por TISONE *et al.*, 1996, que preconizaram atenção em relação ao tempo de isquemia fria (semelhante a YERSIZ *et al.*, 1995), pois quando submetidos ao mesmo tempo de isquemia que órgãos de doadores ideais, estes passaram a apresentar maior índice de disfunção inicial, entendendo, porém, que não se deve desprezar um órgão simplesmente por este ser oriundo de um doador idoso.

ROMERO *et al.*, 1999, publicaram a experiência do serviço de Madri, Espanha, mostrando quatro casos em que os doadores apresentavam mais de 80 anos e que tiveram boa evolução pós-operatória, segundo as normas básicas de critérios de aceitabilidade, tais como tempo de internação em unidade de terapia intensiva até 24 horas, ausência de hipotensão ou utilização de drogas vasoativas em valores baixos, tempo de isquemia fria inferior a nove horas e esteatose dentro dos limites aceitáveis (microesteatose moderada em todos, com um indivíduo apresentando associada macroesteatose menor que 10%).

Na mesma época, DE CARLIS *et al.*, 1999, publicaram suas experiências na utilização de doadores marginais, dando ênfase à idade, chegando à mesma conclusão do cuidado em relação à utilização de doadores marginais idosos associada à esteatose, recomendando a biópsia hepática como rotina nos doadores com mais de 55 anos, assim como ROMERO *et al.*, 1999.

LOINAZ & GONZÁLEZ, 2000, publicaram uma revisão da literatura, numa tentativa de chegar a um consenso sobre os diversos critérios marginais e suas relações com transplante de fígado no decorrer da sua história. Nesta análise, os autores salientaram que alguns trabalhos que defendiam o uso indiscriminado de doadores com idade avançada podem apresentar falhas estatísticas em seus métodos e que, quando levados em conta os trabalhos com grandes séries, como a UNOS (United National Organ Sharing), nos Estados Unidos, ou a ELTR (European Liver Transplant Registry), na Europa, estes passaram a apresentar diferenças em relação a doadores mais jovens e doadores idosos, tentando-se chegar a um número corte de 60, ou no máximo, 65 anos como limite de segurança para pacientes eletivos.

Esta conclusão é compartilhada por BUSQUETS *et al.*, 2001, que mostraram em seu estudo retrospectivo de 400 transplantes que receptores com fígados oriundos de doadores com idade acima de 70 anos apresentaram índices de sobrevida, num período de 6 meses, bem inferiores em relação ao grupo controle: 56% e 81%, respectivamente.

A provável causa do pequeno número de doadores acima de 55 anos deve-se ao fato do desconhecimento da maioria dos profissionais de que estes são potenciais doadores, o que leva a uma subutilização e um conseqüente aumento nas filas de espera por um

órgão. Assim, é de extrema necessidade a conscientização do meio médico e paramédico de saber diagnosticar um potencial doador. Esta conscientização deve se iniciar em nível universitário e ser reforçada no período de residência médica, para que se torne uma conduta automática a notificação deste às centrais de captação de órgãos.

Cursos de reciclagem devem ser proporcionados a profissionais da saúde que trabalham em unidades de terapia intensiva, para que haja um maior esclarecimento quanto ao diagnóstico de potenciais doadores e o preparo adequado de equipes multidisciplinares para notificações e diálogos com familiares ou responsáveis pelos potenciais doadores, esclarecendo as indicações e as dúvidas quanto ao transplante e todas as implicações que este envolve.

Outro aspecto a merecer consideração em nossa análise foi a parada cardíaco-respiratória. Não foi observada influência de parada cardíaco-respiratória do doador em relação à sobrevida do receptor. Importante frisar que estas paradas ocorreram antes da captação, tendo sido realizadas as manobras de ressuscitação com êxito, e que, no momento da captação, estes pacientes não se encontravam com parada. Num dos únicos artigos em que se encontrou menção à parada cardíaco-respiratória, este referia-se à mesma durante a retirada dos órgãos, afirmando a viabilidade do método quando o tempo de isquemia quente não ultrapassasse 45 minutos e fossem utilizados métodos de resfriamento dos órgãos *in situ*. Este artigo (ABOUNA, 1997) conclui que, com a utilização de doadores em parada cardíaca, poder-se-ia aumentar o número de órgãos para transplante na ordem de 20 a 50%, ressaltando que devem ser utilizados apenas doadores com parada cardíaca controlada, ou seja: Maastricht 3, segundo classificação que leva este nome.

Nenhum autor citou a tipagem sanguínea como um parâmetro que influenciasse na sobrevida dos receptores. Vale salientar que todos os transplantes de nossa amostra foram feitos com compatibilidade sanguínea entre doadores e receptores.

História de hipotensão ou uso de drogas vasoativas prévias ao transplante não influenciou nos resultados referentes à sobrevida nesta análise. Outros estudos obtiveram os mesmos resultados (PRUIM *et al.*, 1993; MIRZA *et al.*, 1994 e SILVA, 1995). A hipotensão pode ser secundária ao trauma, assim como a morte encefálica que também

pode levar à formação de edema cerebral, que é tratado a maioria das vezes com restrição de volume de infusão. Outros mecanismos podem estar associados, como a estimulação da bomba de Na/K, que leva a um consumo de ATP e declínio nos níveis de AMP cíclico, entre outros. Apesar de todos estes mecanismos, o fígado é considerado um órgão resistente à isquemia, sendo, portanto, utilizável mesmo após processos que acarretem hipotensão. Importante salientar que o uso de drogas vasoativas também não comprometeu os resultados desta série, também em concordância com SILVA, 1995. Pode-se concluir assim, que a manutenção hemodinâmica do doador em níveis normais é benéfica, e que o doador deve estar aos cuidados de profissionais devidamente habilitados, o que daria melhores prognósticos para os receptores e aumentaria a oferta de órgãos.

Antecedentes referidos de drogadição, alcoolismo ou infecção nos doadores não tiveram influência em relação à sobrevida dos receptores, concordando com outras séries (MIRZA *et al.*, 1994).

Nesta casuística não foi observada alteração na sobrevida em relação à concentração de sódio. Entretanto, este é um tema que gera polêmica na literatura, com alguns autores que defendem este critério como preditivo no transplante ortotópico de fígado.

AVOLIO *et al.*, 1991, foram um dos primeiros autores a salientar a importância do sódio como dado a ser observado e analisado nos doadores. Nesta publicação, vemos que o valor de corte era extremamente rigoroso, pois não dava margem nenhuma em relação aos valores padrão. Os autores apresentaram o sódio como uma variável com valor preditivo, aventando a hipótese de que a elevação do mesmo ocorre por iatrogenia.

GONZÁLEZ *et al.*, 1994, concordaram com este raciocínio, explicando tal fato pela morte encefálica, que leva a uma inibição na produção de hormônio antidiurético, assim como no tratamento do edema cerebral, que associados, levam a um balanço hídrico negativo. Entretanto, a relação da hipernatremia com disfunção do enxerto e, conseqüentemente, na sobrevida dos receptores, ainda é obscura. Estes mesmos autores aventam a hipótese de que a hipernatremia seria um sinal de que houve um provável

descuido com o doador, a ponto de este chegar a apresentar um distúrbio hidroeletrólítico, já mostrando assim um comprometimento generalizado e grave de todos os órgãos.

BRICEÑO *et al.*, 1999, ressaltaram ainda a ocorrência de hipertonidade e lesão vascular, podendo ocorrer isquemia das células de linhagem sinusoidal.

A aspartato aminotransferase do doador não foi uma variável com valor preditivo em relação à sobrevida dos receptores dos transplantes ortotópicos de fígado, corroborando os autores pioneiros na utilização do método, tais como MAKOWKA *et al.*, 1987, ALEXANDER, 1991 e, principalmente, MARING *et al.*, 1997, que em sua análise retrospectiva não encontraram nenhum fator de risco, tendo sido utilizados os mesmos parâmetros deste estudo, e concluíram que novos testes deveriam ser desenvolvidos e que, enquanto isto, a utilização de doadores marginais era justificada. Quanto à bilirrubina, esta também não teve valor preditivo quanto à sobrevida dos receptores.

Contrariamente a esta conclusão, BRICEÑO *et al.*, 1999, obtiveram em sua série um pior prognóstico em relação à sobrevida de seus receptores quando utilizados doadores com sódio acima de 155mEq/l associado a aspartato aminotransferase acima de 170U/L.

Apesar de vários autores utilizarem o tempo de intubação oro-traqueal como um parâmetro marginal na avaliação dos doadores, em nossa casuística este não pôde ser avaliado por existirem apenas quatro casos em que esta variável apresentou-se com menos de 120 horas, tempo este estipulado como variável nesta pesquisa e aceito pela maioria dos autores como critério, sendo, portanto, impossível tirar-se alguma conclusão estatística sobre esta variável. Importante salientar que a sobrevida dos 141 receptores que receberam fígados de doadores que permaneceram intubados por mais que cinco dias estão dentro dos valores alcançados pela literatura mundial.

A esteatose, conforme observado nos resultados, foi um critério que não influenciou a sobrevida dos pacientes analisados, tanto na forma macrogótica quanto microgótica. Apenas 4 doadores apresentaram a forma macrogótica.

Importante ressaltar que a biópsia foi realizada nos órgãos em que, à retirada, o cirurgião interrogou a existência de esteatose. Portanto, os órgãos que não foram biopsiados já eram considerados, previamente, como normais. Os órgãos caracterizados macroscopicamente como esteatóticos não foram utilizados, o que explica-se a baixa incidência de macroesteatose nesta casuística, sendo assim, configurando um parâmetro que se torna difícil de interpretar.

D’ALESSANDRO *et al.*, 1991, foram um dos pioneiros em relação à classificação quanto à quantificação da esteatose, publicando este artigo, que até hoje serve como base para critério de aceitação desta no rol do transplante de fígado. Neste trabalho prospectivo, o grupo de Pittsburgh obteve números referentes as transaminases, desidrogenase láctica e amônia sérica maiores quando se tratava de doadores portadores de esteatose severa e como 100% de óbito dos receptores no período pós-operatório, fato este não observado quando utilizados fígados com esteatose moderada ou leve.

FISHBEIN *et al.*, 1997, alertaram em relação ao fato de que os vários trabalhos realizados até então não distinguiram entre doadores com macroesteatose dos com microesteatose. Apenas MARKIN *et al.*, 1993, realizaram análise nestes parâmetros, porém descartaram os casos de microesteatose em sua análise. Aqueles, em análise retrospectiva de 426 transplantes realizados, dos quais 40 destes com doadores que apresentavam microesteatose moderada e/ou severa, obtiveram números semelhantes ao grupo controle em relação à sobrevida, tanto do enxerto quanto dos receptores, assim como em relação aos casos de disfunção primária ou disfunção tardia do enxerto, concluindo que estes órgãos poderiam aumentar o número de doadores de forma segura.

A fisiopatologia da esteatose em relação à disfunção do enxerto e, conseqüentemente à sobrevida dos receptores, é motivo de pesquisa em vários centros. TAKAHASHI *et al.*, 2000, induziram cães a desenvolver macroesteatose através de dieta e posteriormente os submeteram à isquemia quente. Estes observaram que todos os animais que apresentavam mais que 30% de hepatócitos com infiltração gordurosa não sobreviveram após uma hora de isquemia quente. A provável *causa mortis* do grupo foi uma congestão ao nível dos sinusóides, principalmente nas zonas periportais, podendo-se estender até áreas perivenulares. Nestas áreas de grande congestão, foram observadas

colunas de células hepáticas destruídas com vários sinusóides distorcidos contendo várias células sangüíneas. Esta linha de raciocínio é acompanhada por SEIFALIAN *et al.*, 1999 que, também em trabalho experimental, mostraram que o fluxo sangüíneo hepático é diminuído em fígados de ratos que apresentavam macroesteatose moderada e severa.

Entretanto parece-nos, de certa forma, simplória a idéia de que a macroesteatose esteja associada a um maior índice de disfunção do enxerto devido a uma causa apenas física, como descrita nestes dois trabalhos citados, ou seja: ligado apenas ao fluxo hepático prejudicado devido a uma tortuosidade dos sinusóides. Esta idéia, até certo ponto, vai contra o raciocínio de que o fígado tem um aporte sangüíneo muito maior do que o necessário, tendo, portanto, uma reserva mais do que suficiente para um problema físico que levaria a uma diminuição de sua perfusão. Como já citado, GRANDE *et al.*, 1993, explicaram desta forma a possibilidade de utilização de doadores marginais idosos. A esteatose deve ter, portanto, outros mecanismos de ação em relação à disfunção dos enxertos após o transplante de fígado.

FUKUMORI *et al.*, 1999 defenderam, em trabalho experimental, que alterações ultraestruturais também ocorrem na esteatose, porém com exacerbação destas no período de preservação fria destes órgãos. Estes autores submeteram ratos Zucker homozigóticos, que devido ao bloqueio nos receptores de leptina a nível central, desenvolvem esteatose severa após superalimentação e diminuição do gasto energético (SELZNER *et al.*, 2000) comparado-os com os ratos heterozigóticos. O estudo dos fígados destes dois grupos com microscopia eletrônica mostrou já haver uma tortuosidade e diminuição da luz dos sinusóides nos fígados com esteatose, conforme SEIFALIAN *et al.*, 1999, e TAKAHASHI *et al.*, 2000, porém, após isquemia e preservação em solução de Universidade de Wisconsin por seis horas, observou-se, no grupo controle, que os sinusóides apresentavam-se praticamente normais, apenas uma pequena destruição da lâmina de Sieve e poucas bolhas no lúmen dos sinusóides, enquanto que, no grupo com esteatose, as células de revestimento sinusoidal apresentavam uma destruição considerável, bem como uma diminuição das microvilosidades dos hepatócitos. Várias bolhas foram encontradas no lúmen dos sinusóides. As células endoteliais (não sinusoidais) encontravam-se praticamente normais nos dois grupos. Após 12 horas, tempo este que representa o valor de divisão para se

considerar este critério como maior do ponto de vista “marginal”, adotado pela maioria dos grupos, notou-se que as células de revestimento sinusoidal apresentavam uma maior injúria, mesmo nos ratos do grupo controle, porém nestes, as células endoteliais ainda estavam alongadas e fixadas aos hepatócitos situados logo abaixo. Já no grupo de ratos esteatóticos, a injúria ao nível de células de revestimento sinusoidal era bem mais expressiva, sendo estas ausentes em algumas áreas. As células endoteliais encontravam-se arredondadas e ocasionalmente destacadas dos hepatócitos justapostos. Várias bolhas eram vistas na luz dos sinusóides. Outro fato importante observado neste trabalho foi a diminuição da relação entre colesterol e triglicérides na membrana plasmática dos hepatócitos, o que leva a uma fluidificação da mesma e a uma deterioração na função mitocondrial.

Também em trabalho experimental, SELZNER *et al.*, 2000, pesquisaram as alterações em relação à esteatose hepática e ao mecanismo de apoptose dos hepatócitos, assim como esteatose versus isquemia/reperfusão. Utilizando semelhantemente ratos Zucker, estes mostraram que, comparativamente a ratos normais, os ratos com esteatose apresentaram, após 60 minutos de isquemia, sempre níveis maiores de AST, observados em mensurações com 3, 6, 12, 24 e 48 horas após reperfusão. Os ratos normais voltavam a apresentar níveis normais de AST após 6 horas, enquanto que os ratos esteatóticos persistiam aumentando estes níveis até 48 horas após reperfusão. Mais, todos os ratos esteatóticos morreram após três dias, enquanto que todos os ratos normais sobreviveram por 30 dias, concordando com os resultados de TAKAHASHI *et al.*, 2000. Em relação à apoptose, observou-se que esta é mais pronunciada nos ratos normais. Após 60 minutos de isquemia e três horas de reperfusão, $39 \pm 9\%$ dos hepatócitos dos ratos esteatóticos apresentaram apoptose, enquanto que no mesmo período, este fato ocorria em $85 \pm 12\%$ dos hepatócitos dos ratos normais. Tal fato foi explicado pelas alterações vistas na cascata das reações que induzem a apoptose. Observou-se uma diminuição na atividade da caspase 8, que pode ser detectada logo na primeira hora após a reperfusão, que é responsável pela ativação mitocondrial para elaboração do citocromo c, que por sua vez ativa a caspase 3, responsável pela indução da fragmentação do DNA e posterior morte celular, sendo este último passo mais detectável 3 horas após reperfusão. Apesar de parecer contraditória a idéia de que ratos esteatóticos toleraram menos isquemia que os ratos normais e que a apoptose foi maior neste grupo, conforme apresentação dos números acima, a explicação

para isto se deve ao fato de que, neste último grupo, a morte celular rápida leva a uma ativação imediata das células de Kupffer (macrófagos), que removem estes restos celulares de forma ordenada, como se pode provar pelos níveis de AST não tão elevados, além de não provocar uma reação inflamatória tão exacerbada, ao contrário do que ocorre nos ratos esteatóticos. Esta reação ordenada limita a injúria não apenas no fígado, mas também no rim, onde, à microscopia, foi observada necrose tubular aguda nos ratos esteatóticos, fato este não observado nos ratos normais na mesma quantidade. Como se pode observar, a fisiopatologia da esteatose em relação à cirurgia hepática e, logicamente o transplante, é complexa, necessitando de mais estudos experimentais para elucidação das dúvidas quanto à utilização e manipulação destes órgãos.

Apesar dos resultados obtidos nessa análise, outros grupos defendem a utilização de fígados com microesteatose, independentemente do grau encontrado. Como exemplo, pode-se citar a experiência de FISHBEIN *et al.*, 1997, ZAMBONI *et al.*, 2001, SELZNER & CLAVIEN, 2001, e IMBER *et al.*, 2002a. Estes últimos publicaram a experiência do grupo constatando que, após a utilização de fígados com microesteatose, seus receptores apresentaram números semelhantes ao grupo controle em relação à sobrevida. O mesmo não ocorreu com a utilização de fígados que apresentavam mais de 25% de macroesteatose, com índices de disfunção do enxerto, assim como de sobrevida foram estatisticamente piores, experiência esta que não se reproduziu em nossa análise, em que a macroesteatose moderada ou grave não teve valor preditivo na sobrevida dos receptores. Importante salientar, entretanto, que não é de praxe a utilização destes doadores, conforme opinião praticamente geral expressa pela literatura mundial.

Analizados os doadores que apresentavam três ou mais critérios marginais e, comparados com os doadores que apresentavam menos que três critérios, não se observou diferença em relação à sobrevida dos receptores destes dois grupos. Alguns autores obtiveram resultados semelhantes quando avaliaram suas casuísticas desta forma, a exemplo de BRICEÑO *et al.*, 2000, ainda que estes tenham relatado uma maior incidência de perda do enxerto, com maior necessidade de retransplantes.

Em nosso trabalho, os tempos de cirurgia e de isquemia quente não foram diferentes daqueles citados na literatura, mas observou-se que o tempo de isquemia fria foi maior do que o relatado (TISONE *et al.*., 1996; MARINO *et al.*., 1998; ROMERO *et al.*., 1999; IMBER *et al.*., 2002a e 2002b). Isto se deveu principalmente devido à maior distância entre o centro captador e o centro transplantador. Foi sugerido por estes autores que este tempo de isquemia fria deve ser mantido dentro de parâmetros usuais para que não interfira com outros critérios.

A quantidade de transfusões de concentrados de hemáceas realizadas assim como o tempo de cirurgia apresentado neste trabalho não diferem daqueles relatados na literatura. MARING *et al.*., 1997, relataram que estes dados estão normalmente associados ao grau de dificuldade de técnica operatória.

O número de doadores marginais observado neste trabalho foi de 61,48%, semelhante aos índices apresentados por TRONCOSO *et al.*., 2002, mostrando uma casuística argentina multicêntrica com 270 transplantes realizados. Estes também concluem não ter encontrado nenhuma significância nos critérios utilizados na classificação dos doadores como marginais em relação à sobrevida. Importante salientar que estes são extremamente semelhantes aos utilizados neste trabalho.

O tempo de pós-operatório precoce utilizado nesta análise deveu-se ao fato de se tentar excluir outras enfermidades que poderiam alterar a sobrevida dos pacientes, sem ter nenhuma relação com os doadores, como recidivas virais, infecções virais por outros agentes, recidivas tumorais quando estas estavam associadas à primeira cirurgia e a possível ocorrência de rejeições crônicas. Além do mais, KATZ, 1971, afirma que este é o melhor período de estudo por incluir, possivelmente, todos os efeitos adversos referentes à cirurgia, tais como a técnica e o próprio trauma a que os pacientes são submetidos.

A possibilidade do aumento da demanda e da utilização de doadores classificados como marginais deve ser repensada visando principalmente minimizar ou coibir a utilização de doadores vivos e sadios em transplantes de órgãos.

Nesta análise não foi avaliado o número de casos em que ocorreram disfunções dos enxertos em relação à utilização de doadores marginais, ficando assim, uma proposta para a continuação desta linha de pesquisa para o futuro.



CONCLUSÃO

- Neste estudo, a prevalência de doadores marginais foi de 61,48%.
- A sobrevida dos receptores de fígado ao final de 180 dias de pós-operatório foi de 77,03%.
- O uso de doadores classificados como marginais não alterou a sobrevida dos receptores quando comparados com doadores ideais.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOUNA, G.M. – Marginal donors: a viable solution for organ shortage. **Transplant Proc**, **29**: 2579-64, 1997.

ADAM, R.; ASTARCIOGLU, I.; AZOULAY, D.; MORINO, M.; BAO, Y.M.; CASTAING, D.; BISMUTH, H. – Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation. **Transplant Proc**, **23 (5)**: 2602-3, 1991.

ADAM, R.; BISMUTH, H.; DIAMOND, T.; DUCOT, B.; MORINO, M.; ASTARCIOGLU, I.; JOHANN, M.; AZOULAY, D.; CHICHE, L.; BAO, Y.M.; CASTAING, D. – Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. **The Lancet**, **340**: 1373-6, 1992.

ADAM, R.; ASTARCIOGLU, I.; AZOULAY, D.; CHICHE, L.; BAO, Y.M.; CASTAING, D.; BISMUTH, H. – Liver transplantation from elderly donors. **Transplant Proc**, **25 (1)**: 1556-7, 1993.

AGNES, S.; AVOLIO, A.W.; MAGALINI, S.C.; GRIECO, G.; CASTAGNETO, M. – Marginal donors for patients on regular waiting list for liver transplantation. **Transplant Int**, **9 Suppl 1**:S469-71, 1996.

AKGÜN, S.; TOKALAK, I.; ERDAL, R. – Attitudes and behavior related to organ donation and transplantation: A survey of university students. **Transplant Proc**, **34**: 2009-22, 2002.

ALEXANDER, J.W.; VAUGHN, W.K.; CAREY, M.A. - The use of marginal donors for organ transplantation: the older and the younger donors. **Transplant Proc**, **23**: 1; 905-9, 1991.

ALEXANDER, J.W. – High-risk donors: diabetics, the elderly, and others. **Transplant Proc**, **24 (5)**: 2221-2, 1992.

ALEXANDER, J.W. & ZOLA, J.C. - Expanding the donor pool: the use of marginal donors for solid organ transplantation. **Clin Transplantation**, **10**: 1-19; 1996.

AVOLIO, A.W.; AGNES, S.; MAGALINI, S.C.; FOCO, M.; CASTAGNETO, M. – Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. **Transplant Proc**, **23** (5): 2451-2, 1991.

AVOLIO, A.W.; AGNES, S.; CHIRICO, A.S.A., CASTAGNETO, M. – Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault? **Transplant Proc**, **31**: 434-6, 1999.

BRICEÑO, J.; LOPEZ-CILLERO, P.; RUFIAN, C.; DIAZ-IGLESIAS, C.; SOLÓRZANO, G.; PADILLO, J.; De la MATA, M.; PERA-MADRAZO, C. – Impact of marginal quality donors of the outcome of liver transplantation. **Transplant Proc**, **29**: 477-80, 1997.

BRICEÑO, J.; PERAS-ROJAS, C.; SOLÓRZANO, G.; De La MATA, M.; PERA-MADRAZO, C. – Use of high-risk liver donors for urgent and elective liver transplantation. **Transplant Proc**, **31**: 440-2, 1999.

BRICEÑO, J.; SOLÓRZANO, G.; PERA-MADRAZO, C. – A proposal for marginal liver grafts. **Transplant Int**, **13** (suppl 1): S249-52, 2000.

BROOKS, B.K.; MARLON F3, L.; JENINGS, L.W.; ABBASOGLU, O.; VODAPALLY, M.; GOLDSTEIN, R.M.; HUSBERG, B.S.; GONWA, T.A.; KLINTMALM, G.B. – Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. **Transplantation**, **62** (12): 1784-7, 1996.

BUSQUETS, J.; XIOL, X.; FIGUERAS, J.; JAURRIETA, E.; TORRAS, J.; RAMOS, E.; RAFECAS, A.; FABREGAT, J.; LAMA, C.; IBAÑES, L., LLADO, L.; RAMON, J.M. – The impact of donor age in liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient graft survival. **Transplantation**, **71** (12): 1765-71, 2001.

CAPLAN, A.L.; VAN BAURE, C.T.; TILNEY, N.L. – Financial compensation for cadaver organ donation: good idea or anathema. **Transplant Proc**, **25** (4): 2740-2, 1993.

CASAVILLA, A.; MAZARIEGOS, G.; FUNG, J.J. – Cadaveric liver donors: what are the limits? **Transplant Proc**, **28** (1): 21-3, 1996.

COLLETT, D. – Modeling survival data in medical research, 1st. ed. p. 1- 347, 1994.

CUTLER, J.A.; DAVID, S.D.; KRESS, C.J.; STOCKS, L.M.; LEWINO, D.M.; FELLOWS, G.L.; MESSER, S.S.; ZAVALA, E.Y.; HALASZ, N.A. – Increasing the availability of cadaveric organs for transplantation maximizing the consent rate. **Transplantation**, **56** (1): 225-7, 1993.

D'ALESSANDRO, A.M.; KALAYOGLU, M.; SOLLINGER, H.W.; HOFFMANN, R.M.; REED, A.; KNECHTLE, S.J.; PIRSCH, J.D.; HAFEZ, G.R.; LORENTZEN, D.; BELZER, F.O. – The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. **Transplantation**, **51** (1):157-63, 1991.

DE CARLIS, L.; SANSALONE, C.V.; RONDINARA, G.F.; COLELLA, G.; SLIM, A. O.; ROSSETTI, O.; ASENI, P.; DELLA VOLPE, A.; BELLI, L.S.; DI BEBEDETTO, F.; ALBERTI, A.; FESCE, R.; FORTI, D. – Is the use of marginal donors justified in liver transplantation? Analysis of result and proposal of modern criteria. **Transplant Int**, **9** Suppl, S414-7, 1996.

DE CARLIS, L.; COLELLA, G.; SANSALONE, C.V.; ASENI, P.; RONDINARA, G.F.; SLIM, A.O.; DI BEBEDETTO F.; GIACOMONI, A.; FESCE, R.; FORTI, D. – Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. **Transplantation**, **31**: 397-400, 1999.

FISHBEIN, T.M.; FIEL, M.I.; EMRE, S.; CUBUKCU, O.; STEPHEN, R.G.; SCHWARTZ, M.E.; MILLER, C.M.; SHEINER, P.A. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. **Transplantation**, **64** (2): 248-51, 1997.

FUKUMORI, T.; OHKOHCHI, N.; TSUKAMOTO, S.; SATOMI, S. – The mechanism of injury in sateatotic liver graft during cold preservation. **Transplantation**, **67** (2): 195-200, 1999.

GARRISON, R.N.; BENTLEY, F.R.; RAQUE, G.H.; POLK JR, H.C.; SLADEK, L.C.; EVANISKO, M.J.; LUCAS, B.A. – There is an answer to the shortage of organ donors. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, 173: 391-6, 1991.

GONZÁLEZ, F.X.; RIMOLA, A.; GRANDE, L.; ANTOLIN, M.; GARCIA-VALDECASAS, J.C.G.; FUSTER, J.; LACY, A.M.; CUGAT, E.; VISA, J.; RODÉS, J. – Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. **Hepatology**, **20** (3): 565-73, 1994.

GRANDE, L.; GONZÁLEZ, F.X.; MANTEROLA, C.; GARCÍA-VALDECASAS, J.C.; RIMOLA, A.; FUSTER, J.; LACY, A.M.; CUGAT, E.; MAÑALICH, M.; CABRER, C.; VISA, J. – Does donor age exclude liver grafting? **Transplant Proc**, **25** (6): -3151-3, 1993.

GRUENBERGER, T.; SAUTNER, T.; WAMSER, P.; MITTLBÖCK, M.; MÜHLBACHER, F. – Impact of donor criteria on postoperative graft function in liver transplantation. **Transplant Proc**, **25** (6): 3156-7, 1993.

HALLER, G.W.; LAGHEHR, J.M.; BLUMHARDT, G.; PLATZ, K.P.; MÜLLER, A.; BECHSTEIN, W.O.; BISSON, S.; JONAS, S.; LOBECK, H.; KNOOP, M.; NEUHAUS, P. – Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. **Transplant Proc**, **27** (1): 1192, 1995.

HENRY, J.R.; CHIAMORI, N.; GOLUB, O.J.; BERKMAN, S. – Revised spectrophotometric method for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic- pyruvic transaminase e latic acid dehydrogenase. **Am J Clin Pathol**, **34** (4): 381-398, 1960.

HERNÁNDEZ, D.; JIMÉNEZ, C.; LOINAZ, C.; PINTO, I.G.; GÓMES, R.; MOLINA, C.; PALMA, F.; MORENO, C.; LÓPEZ, A.; GARCÍA, I.; GONZÁLES, E.M. – Risk factors of graft loss in orthotopic liver transplantation. **Transplant Proc**, **30**: 3241-2, 1998.

HOOFNAGLE, J.H.; LOMBARDERO, M.; ZETTERMAN, R.K.; LAKE, J.; PORAYKO, M.; EVERHART, J.; BELLE, S.H., DETRE, K.M. – Donor age and outcome of liver transplantation. **Hepatology**, **24** (1): 89-96, 1996.

IMBER, C.J.; SHAWN, D.S.P.; HANDA, A.; FRIEND, P.J. – Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. **Liver Transplantation**, **8** (5): 415-23, 2002 a.

IMBER, C.J.; SHAWN, D.S.P.; LOPEZ, I.; GUIVER, L.; FRIEND, P. – Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-atlantic survey. **Liver Transplantation**, **8** (6): 545-9, 2002 b.

KONERU, B. & DIKDAN, G. – Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives. **Transplantation**, **73**: 325-30, 2002.

LOINAZ, C & GONZÁLEZ, E.M. – Marginal donors in liver transplantation. **Hepato-gastroenterology**, **47**: 256-63, 2000.

MAKOWKA, L.; GORDON, R.D.; TODO, S.; OHKOHCHI, N.; MARSH, J.W.; TZAKIS, A.G.; YOKOI, H.; LIGUSH, J.; ESQUIVEL, C.O.; SATAKE, M.; IWATSUKI, S. STARZL, T.E. – Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. **Transplant Proc**, **29 (1)**: 2378-2382, 1987.

MARING, J.K.; KLOMPMAKER, I.J.; ZWAVELING, J.H.; KRANENBURG, K.; TEN VERGERT, E.M.; SLOOFF, M.J.H. – Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. **Clin Transplantation**, **11**: 373-9, 1997.

MARKIN, R. S.; WISECARVER, J.L.; RADIO, S.J.; STRATTA R. J.; LANGNAS, A. N.; HIRST, K.; SHAW, B.W.JR. – Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. **Transplantation**, **56 (6)**: 1403-9, 1993.

MARINO, I.R.; DOYLE, H.R.; ALDRIGHETTI, L.; DORIA, C.; MCMICHAEL, J.; GAYOWSKI, T.; FUNG, J.J.; TZAKIS, A.G.; STARZL, T.E. – Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. **Hepatology**, **22 (6)**: 1754-62, 1995a.

MARINO, I.R.; DOYLE, H.R.; DORIA, C.; ALDRIGHETTI, L.; GAYOWSKI, T.; SCOTTI-FOGLIENI, C.; FURUKAWA, H.; FUNG, J.J.; TZAKIS, A.G.; STARZL, T.E. – Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. **Transplant Proc**, **27**: 1184-5, 1995b.

MARINO, I.R.; STARZL, T.E.; ALDRIGHETTI, L.; DORIA, C.; MORELLI, F.; GAYOSKI, T.J.; MADARIAGA, J.R.; DOYLE, H.R. – Risk factors and predictive indexes of early graft failure in liver transplantation. **Ital J Gastroenterol**, **28 (3)**: 163-8, 1996.

MARINO, I.R.; DORIA, C.; DOYLE H.R.; GAYOWSKY, T.J.P. – Matching donors and recipients. **Liver Transp Surg**, **4 (suppl 1)**: S115-9, 1998.

MATESANZ, R. & MIRANDA, B. – “Marginal quality” donor liver: not so marginal. **Clin Transplantation**, **9**: 492, 1995.

- MELENDEZ H.V. & HEATON N.D. – Understanding “marginal” liver grafts. **Transplantation**, **68** (4): 469-71, 1999.
- MIRZA, D.F.; GUNSON, B.K.; DA SILVA, R.F.; MAYER, A.D.; BUCKELS, J.A.C.; MACMASTER, P. – Policies in Europe on “marginal quality” donor livers. **The Lancet**, **344**: 1480-83, 1994.
- MOHACSI, P.J.; HERBERTT, K.L.; THOMPSON, J.F. – Donation and retrieval of cadaveric organs in Australia. **The Medical Journal of Australia**, **158** (18): 121-4, 1993.
- MOR, E.; KLINTMALM, G.B.; GONWA, T.A.; SOLOMON, H.; HOLMAN, M.J.; GIBBS, J.F.; WARTEMBERG, I.; GOLDSTEIN, R.M.; HUSBERG, B.S. – The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 cases. **Transplantation**, **53**(2): 383-6, 1992.
- MOZES, M.F.; BOLDEN, A.; HAYES, R.; TANG, D.H. – Impediments of successful organ procurement in the “required request” era: an urban center experience. **Transplant Proc**, **23** (5): 2545, 1991.
- MUELLER, A.R.; PLATZ, K.P.; KRAUSE, P.; STEINMÜLLER, T.; GLANEMANN, M.; NEUMANN, U.; LOBECK, H.; NEUHAUS, P. – Is the use of marginal liver grafts justified? **Transplant Proc**, **31**: 401-2, 1999.
- OELLERICH, M.; BURDELSKI, M.; RINGE, B.; WITTEKIND, C.; LAMESCH, P.; LAUTZ, H.U.; GUBERNATIS, G.; BEYRAL, R.; PILCHMAYR, R. – Functional state of the donor liver and early outcome of transplantation. **Transplant Proc**, **23** (1): 1575-8, 1991.
- ORLOWSKI, J.P. & SPEES, E.K. – Decreased numbers of cadaveric donors with traumatic injuries equals increasing donor age: a 6-years analysis. **Transplant Proc**, **25** (6): 3101, 1993.
- PALACIOS, J.M. – Marginal donors. **Transplant Proc**, **31**: 2965-6, 1999.
- PLOEG, J.R.; D’ALESSANDRO, A.M.; KNECHTLE, S.J.; STEGALL, M.D.; PIRSCH, J.D.; HOFFMANN, R.M.; SASAKI, T.; SOLLINGER, H.W.; BELZER, F.O.; MUNCY, K. – Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – A multivariate analysis. **Transplantation**, **55** (4): 807-13, 1993.

POLAK, W.G.; CHUDOBA, P.; PATRZALEK, D.; SZYBER, P. – Underutilization of potential cadaveric liver donors. **Transplant Proc**, **34**: 623-4, 2002.

PRUIM, J.; KLOMPMAKER, I.J.; HAASGMA, E.B.; BIJLEVELD, C.M.A.; SLOOF, M.J.H. – Selection criteria for liver donation: a review. **Transp Int**, **6**: 226-35, 1993.

REDING, R.; WALLEMACQ, P.; GOYET, J.V.; LERUT, J.; HAUSLEITHNER, V.; FEYAERTS, A.; LAMBOTTE, L.; OTTE, J.B. – The unreability of lidocaína/monoethylglycinexylidide test for assessment of liver donors. **Transplantation**, **56** (2): 323-6, 1993.

ROMERO, C.J.; GONZÁLES, E.M.; RUÍZ, F.C.; CARAZO, F.P.; SEGUROLA, C.L.; GONZÁLES, F.R.; PINTO, I.G.; GARCÍA, I.G.; ROMANO, D.R.; SAN, C.M. – Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. **Transplantation**, **68**: 572, 1999.

ROSEN, H.R.; MARTIN, P.; GOSS, J.; DONOVAN, J.; MELINEK, J.; RUDICH, S.; IMAGAWA, D.K.; KINKHABWALA, M.; SEU, P.; BUSUTTIL, R.W.; SHACKLETON, C.R. – Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. **Transplantation**, **65** (1): 68-72, 1998.

SANNER, M. – A comparison of public attitudes toward autopsy, organ donation, and anatomic dissection, a Swedish survey. **Jama**, **271** (4): 284-8, 1994.

SCHÜTT, G.R. – 25 years of organ donation: european initiatives to increase organ donation. **Transplant Proc**, **34**: 2005-6, 2002.

SEIFALIAN, A.M.; PIASECKI, C.; AGARWAL, A.; DAVIDSON, B. – The effect of graded steatosis on flow in the hepatic parenchymal microcirculation. **Transplantation**, **68** (6):780-4, 1999.

SELLS, R.A. – Informed consent from recipients of marginal donor organs. **Transplant Proc**, **31**: 1324-25, 1999.

SELZNER, M.; RÜDIGER, H.A.; SINDRAM, D.; MADDEN, J.; CLAVIEN, P.A. – Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. **Hepatology**, **32** (6): 1280-8, 2000.

SELZNER, M. & CLAVIEN, P.A. – Fatty liver in liver transplantation and surgery. **Seminars in liver disease**, **21** (1): 105-13, 2001.

SEU, P.; IMAGAWA, D.K.; OLTHOFF, K.M.; YERSIZ, H.; ROSENTHAL, T.J.; ABE, M.; GREEN, D.; SHACKLETON, C.R.; RUDICH, S.M.; KINKHABWALA, M.; GOSS, J.A.; MARKOWITZ, J.S.; BUSUTTL, R.W. – A prospective study on the reliability and cost effectiveness of preoperative ultrasound screening of the “marginal” liver donor. **Transplantation**, **62** (1): 129-30, 1996.

SHEIL, A.G.R. – The new age of liver transplantation. **Aust N Z J Surg**, **66**: 698-706, 1996.

SILVA, R.F. da – **O uso do “doador marginal” no transplante de fígado: resultados em trinta pacientes.** Campinas, 1995.(Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

STARZL, T.E. - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation - June 20-23, 1983. **Hepatology**, **4** (Suppl):107-10, 1984.

STRASBERG, S.M.; HOWARD, T.K.; MOLMENTI, E.P.; HERTL, M. – Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. **Hepatology**, **20** (4): 829-38, 1994.

TAKAHASHI, K.; HAKAMADA, K.; TOTSUKA, E.; UMEHARA, Y.; SASAKI, M. Warm ischemia and reperfusion injury in diet-induced canine fatty livers. **Transplantation**, **69** (10): 2028-34, 2000.

TISONE, G.; ROMAGNOLI, J.; VENNARECCI, G.; ANSELMO, A.; ANGELICO, M.; GANDIN, C.; DAURI, M.; CASCIANI, C.U. – Is donor age a risk factor for poor graft function after orthotopic liver transplantation? **Transplant Proc**, **29**: 2825-6, 1997.

TRONCOSO, J.C.; FURMAN, P.; BISIGNIANO, L.; ARAUJO, J.L.; BACQUÉ, M. Del C. – Liver transplant: marginal donors' findings from argentine experience. **Transplant Proc**, **34**: 227-8, 2002.

UREÑA, M.A.G.; RUIZ-DELGADO, F.C.; GONZÁLEZ, E.M.; ROMERO, C.J.; GARCÍA, I.G.; SANZ, R.G. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? **World J Surg**, **22**: 837-44, 1998.

WASHBURN, W.K.; LYNT, B.J.; LEWIS, W.D.; JENKINS, R.L. – Graft function and outcome of older (≥ 60 years) donor livers. **Transplantation**, **61**(7): 1062-6, 1996.

WOO, K.T. – Social and cultural aspects of organ donation in Asia. **Annals Academy of Medicine**, **21** (3): 421-7, 1992.

YERSIZ, H.; SHAKED, A.; OLTHOFF, K.; IMAGAWA, D.; SHACKLETON, C.; MARTIN, P.; BUSUTTIL, R.W. – Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. **Transplantation**, **60**: 790-4, 1995.

ZAMBONI, F.; FRANCHELLO, A.; DAVID, E.; ROCCA, G.; RICCHIUTI, A.; LAVEZZO, B.; RIZZETTO, M.; SALIZZONI, M. – Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. **Clin Transplant**, **15** (1): 53-7, 2001.



ANEXOS

Dados do Doador									
Número	RGCT		Procedência						
Nome									
Idade	Raça	Sexo	Amilase	Peso	Altura	IOT			
Causa da ME			BT			PA			
PCR			U			FIO 2			
Tipo sanguíneo						PCO 2			
Hipotensão						HVB			
Tempo de hipotensão (h)			Na +			HVC			
Dopa (mcg/Kg/min)						LUES			
Dobuta (mcg/Kg/min)			TGO (AST)			Chagas			
Nora (mcg/Kg/min)			TGP (ALT)			HIV			
Tempo de uso (h)			FALC			CMV			
Alcoolismo			GGT			Mononucleose			
Drogadição			Albumina			Esteatose (micro)			
Infecção			HB			Esteatose (macro)			
Patógeno			HT						
Dados do Receptor									
Número	HC	Data do TX							
Nome									
Idade	Sexo	Sobrevida (dias)	Cirrose	Vivo	Obito				
CP infecciosa									
CP biliares			Necrose						
Gerais			Congestão						
Outros			Degeneração vacuolar						
CT hepáticas			Colestase						
RCA 1			Hepatite						
RCA 2			Colangite						
RCA 3			Fibrose Pericelular						
RCC			Fibrose Portal						
Esquisotomose									
Outros Dados									
Tempo de Isquemia fria (min)		Concentrado de Hemácias							
Tempo de Isquemia quente (min)		Patologia de Base							
Classific. de Child-Pugh - receptor		Retransplante							

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	IDADE	SEXO	PESO	PCR	ABO	HIPO	THIPO	DOPA	TDOPA	DOBUTA	TDOBUTA	NORA	TNORA
1	41.28.75-1	21	0	80	0	A+	0	0	6	48	0	0	0	0
2	40.74.55-4	25	0	70	0	O+	0	0	6,5	12	0	0	0	0
3	37.67.65-7	29	0	70	0	B+	0	0	14,2	16	0	0	0	0
4	43.16.92-6	20	0	75	0	A+	0	0	5	3	0	0	0	0
5	43.88.98-1	28	1	40	0	O+	0	0	20	12	0	0	0	0
6	48.87.16-7	12	0	45	0	O+	0	0	4,5	24	0	0	0	0
7	47.87.26-4	27	0	75	1	O+	1	2	7	2	0	0	0	0
8	48.87.12-1	15	1	54	0	O+	0	0	5	6	0	0	0	0
9	51.70.40-2	14	0	40	0	O+	0	0	12	40	0	0	0	0
10	52.66.62-7	31	0	75	0	O+	0	0	13	35	0	0	0,05	35
11	51.17.87-0	26	0	100	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
12	45.79.00-9	26	0	80	0	O+	0	0	0	0	0	0	0	0
13	40.45.02-2	27	0	75	0	A+	0	0	5	12	0	0	0	0
14	40.88.58-7	16	1	45	0	A+	0	0	4	18	0	0	0	0
15	38.85.72-0	43	0	85	0	O-	0	0	5,88	17	0	0	0	0
16	45.98.86-1	21	0	90	0	O+	0	0	5	18	0	0	0	0
17	52.48.31-6	20	0	65	0	O+	0	0	10	30	0	0	0	0
18	53.57.14-7	57	0	80	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
19	38.85.67-5	25	0	60	1	O+	1	24	16	16	0	0	0	0
20	55.18.38-7	46	1	60	0	O+	0	0	6,3	96	0	0	0	0
21	46.15.38-8	35	0	72	0	O+	0	0						
22	41.49.21-5	48	1	60	0	O+	0	0	13	9	0	0	0	0
23	52.23.06-7	33	1	50	0	A+	0	0	5	24	0	0	0	0
24	51.18.87-6	23	0	65	0	O+	0	0	10,25	48	0	0	0	0
25	56.11.50-1	34	0	80	0	A+	0	0	5	25	0	0	0	0
26	57.42.25-1	18	0	70	0	A+	1	17	5,95	17	0	0	0	0
27	58.65.91-0	15	1	55	1	A+	1		12,12	16	0	0	0	0
28	58.58.86-6	45	0	70	0	B+	0	0	6,42	6	0	0	0,19	14
29	50.58.32-1	60	0	60	0	A+	0	0	4,7	21	0	0	0	0
30	55.42.36-4	42	0	60	0	B+	0	0	0	0	0	0	0	0
31	57.76.00-6	43	1	60	0	O+	0	0	11,1	57	0	0	0,03	23
32	49.14.13-6	24	1	90	0	A+	0	0	3,7	48	0	0	0	0
33	50.84.45-5	8	1	25	0	O+	0	0	11,33					
34	52.55.60-6	26	0	77	0	A+	0	0	4,3	9	0	0	0,25	
35	48.26.52-3	25	0	85	0	O-	0	0	5,8	48	0	0	0	0
36	55.24.15-8	43	1	75	0	A+	0	0	10	24	8	24	0	0
37	26.70.58-2	14	0	60	1	A+	1		5	144	0	0	0	0
38	56.24.14-2	23	1	75	1	A-	1		10	12	5	12	0	0
39	16.19.80-8	37	1	70	0	O+	0	0	16,6	9	0	0	0	0
40	59.67.29-7	50	0	80	0	O+	0	0	0	0	0	0	0	0
41	58.19.85-0	19	0	65	0	A+	0	0	15	3	0	0	0	0
42	59.64.68-5	48	1	60	0	B+	0	0	5	24	0	0	0	0
43	58.72.50-5	28	0	65	0	A+	0	0	7	18	0	0	0	0
44	58.96.29-4	25	1	46	0	A+	0	0	7	12	0	0	0	0
45	59.03.61-9	41	0	60	0	O+	0	0	8,3	6	0	0	0	0
46	18.42.85-3	46	1	46	0	A-	1	24	14,5	24	21,73	24	0	0
47	41.63.48-6	45	0	80	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
48	61.16.63-7	17	0	70	0	A+	0	0	4	48	0	0	0	0
49	51.15.23-2	55	0	70	0	O+	0	0	10,71	48	0	0	0	0
50	62.35.39-2	50	0	90	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
51	60.44.37-9	54	1	70	0	O+	0	0	7,1	48	0	0	0	0
52	54.37.58-7	24	0	75	0	A+	0	0	2,2	24	0	0	0	0
53	61.92.17-0	21	0	70	0	A+	0	0	4,76	24	0	0	0	0
54	62.62.31-3	42	1	60	0	O+	0	0	5,5	12	0	0	0,26	42
55	60.84.87-2	21	0	75	0	B-	0	0	5,55	24	0	0	0	0
56	57.58.67-2	32	0	90	0	B+	0	0	5,2	30	0	0	0	0

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	IDADE	SEXO	PESO	PCR	ABO	HIPO	THIPO	DOPA	TDOPA	DOBUTA	TDOBUTA	NORA	TNORA
57	61.49.78-1	31	0	65	0	O+	1	12	7,64	48	7	48	0	0
58	63.01.15-9	40	0	80	0	O+	0	0	0	0	0	0	0	0
59	60.30.67-3	35	0	85	0	A+	1	4	0	0	0	0	1,32	120
60	61.29.61-4	47	0	90	0	A+	0	0	9,25	48	0	0	0	0
61	58.07.05-1	13	1	29	0	O+	0	0	5	8	0	0	0	0
62	61.90.24-1	27	0	60	0	O+	0	0	4	90	0	0	0	0
63	65.30.68-7	25	1	60	0	O+	0	0	8,35	216	0	0	0	0
65	64.79.34-0	38	0	70	0	A+	0	0	4	24	0	0	0,1	24
66	30.76.10-7	40	0	70	0	O+	0	0	4,6	96	0	0	0	0
67	64.47.30-1	20	0	70	0	A+	0	0	9,52	48	0	0	0	0
68	64.79.31-8	28	0	75	1	A+	1		10,1	48	4,4	48	0	0
69	64.61.75-9	41	0	70	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
70	64.38.97-8	28	0	90	0	O+	0	0	14,8	24	0	0	0	0
71	64.31.48-5	24	0	70	0	A+	0	0	0	0	0	0	0,78	24
72	65.42.07-2	17	0	70	0	A+	0	0	0	0	0	0	0,07	24
73	66.23.19-5	15	0	60	0	O+	0	0	2,7	8	0	0	0	0
74	66.79.97-8	46	1	60	0	A+	0	0	11,2	30	0	0	0,17	30
75	46.43.95-5	14	0	65	1	O-	1		7,69	24	0	0	0	0
76	66.77.80-3	42	0	70	0	O+	0	0	3,57	19	0	0	0	0
77	40.10.87-1	32	1	60	0	O+	0	0	5,55	48	0	0	0	0
78	65.30.65-5	43	0	70	1	O+	1		19,4	24	14,28	3	0,038	2
79	67.73.47-5	31	0	85	0	A+	0	0	10	15	0	0	0	0
80	63.10.51-4	34	0	63	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
81	63.63.05-8	45	1	60	0	A+	1		5,55	24	0	0	0,13	24
82	37.83.78-4	12	0	50	0	B+	0	0	5	48	0	0	0	0
83	66.51.20-3	29	0	75	0	A+	0	0	2,2	24	0	0	0,1	24
84	67.21.49-6	23	0	75	1	A+	0	0	6	48	0	0	0	0
85	68.29.63-8	26	0	60	0	O+	0	0	0	0	0	0	0	0
86	63.70.55-2	20	0	80	0	A+	0	0	4,1	24	0	0	0	0
87	35.01.97-6	38	0	75	0	O+	0	0	8,88	1	0	0	0	0
88	54.61.98-2	43	1	70	0	O+	0	0	2,38	24	0	0	0	0
89	66.35.58-0	41	0	80	0	A+	1	24	3,15	12	0	0	0,06	12
90	66.22.66-2	36	0	80	0	AB+	0	0	7	48	0	0	0	0
91	67.26.76-9	31	1	65	0	O+	0	0	0	0	0	0	0	0
92	53.52.80-6	58	0	65	0	O+	0	0	5	8	0	0	0	0
93	63.73.52-8	37	1	70	0	AB+	0	0	2,8	0	0	0	0	0
94	33.52.68-0	49	1	75	1	A+	1	0,75	4,4	24	0	0	0,14	96
95	64.66.94-5	14	0	50	0	O+	0	0	3,3	24	0	0	0	0
96	66.14.04-9	18	0	50	0	B+	1	6	6,6	24	0	0	0,2	12
97	62.69.32-9	54	1	70	1	O+	1		5,92	24	0	0	0,15	24
98	68.49.02-8	40	0	85	0	A+	0	0	7,84	24	0	0	0,06	12
99	68.51.12-2	27	1	75	0	O+	0	0	8	24	0	0	0	0
100	37.02.56-4	29	0	60	0	O-	0	0	3,5	72	0	0	0	0
101	69.35.60-7	25	0	85	0	O+	0	0	8	24	0	0	0	0
102	68.35.04-5	40	1	60	0	O+	0	0	0	0	0	0	0	0
103	68.50.91-2	42	0	70	0	O+	0	0	4,76		0	0	0	0
104	69.20.29-6	21	0	75	0	O+	1	2	4,44	5	0	0	0	0
105	67.71.40-5	22	0	85	0	O+	0	0	10	35	0	0	0	0
106	27.76.83-1	22	0	75	0	B+	0	0	0	0	0	0	1	24
107	58.06.86-9	44	1	65	0	O+	0	0	0,3	6	0	0	0	0
108	68.76.36-2	21	0	90	0	O+	0	0	3,7	40	0	0	0,08	28
109	65.97.96-8	18	0	50	0	B-	0	0	6,66	24	0	0	0,08	24
110	70.74.40-6	16	0	75	0	B+	0	0	7	24	0	0	0	0
111	57.38.05-0	51	1	65	0	O+	0	0	10	24	0	0	0,04	6
112	68.89.87-4	21	0	70	0	O+	1	5	6	5	0	0	0	0
113	68.45.61-0	21	0	95	1	A-	1		10		0	0	0,5	

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	IDADE	SEXO	PESO	PCR	ABO	HIPO	THIPO	DOPA	TDOPA	DOBUTA	TDOBUTA	NORA	TNORA
114	69.68.87-4	44	0	75	0	O+	0	0	6	24	0	0	0,06	8
115	63.60.34-1	51	0	90	0	O+	0	0	5,5	24	0	0	0	0
116	65.05.78-1	18	0	65	0	O+	0	0	6	11	0	0	0	0
117	69.01.42-0	55	0	65	0	A+	0	0						
118	32.97.91-7	14	0	50	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
119	53.43.62-3	18	0	60	0	A+	1		8,4		0	0	2,5	
120	70.34.38-5	20	0	70	0	O-	0	0	9,5	48	0	0	1,03	3
121	69.18.20-1	17	1	60	0	O+	0	0	11,1	24	0	0	0	0
122	70.97.89-4	26	1	60	0	O+	0	0	0	0	0	0	0,04	24
123	66.88.70-1	35	0	68	0	O+	0	0	9,7	144	0	0	0	0
124	70.31.57-3	55	1	70	0	A+	0	0	0,3	48	0	0	0,09	48
125	45.38.98-2	13	0	50	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
126	69.33.99-6	25	0	85	0	A+	0	0	9	26	0	0	0	0
127	71.23.02-1	22	0	80	0	B+	1	1	6	24	0	0	0	0
128	62.45.29-4	53	0	80	0	A-	0	0	1,8	40	0	0	0,05	40
129	61.84.47-0	20	0	60	0	O+	0	0	10	30	0	0	0	0
130	62.15.89-7	44	1	65	1	A+	0	0	1,53	48	0	0	0	0
131	69.98.65-7	22	1	90	0	B+	0	0	0	0	0	0	0,02	2
132	70.34.34-5	23	0	70	0	A+	0	0	5	24	0	0	0,1	24
133	71.65.49-9	29	0	90	0	A-	0	0	0	0	0	0	0	0
134	65.39.62-7	15	0	60	0	A+	0	0	6	24	0	0	0,1	24
135	69.26.89-2	46	0	85	0	O+	0	0	0	0	0	0	2	24
136	64.75.58-2	35	0	75	0	B+	0	0	0	0	0	0	0	0
137	57.77.48-4	25	0	70	0	A+	0	0	0	0	0	0	0,05	20
138	72.23.70-6	60	0	80	0	O+	0	0	4,7	24	0	0	0	0
139	66.25.57-9	19	0	70	0	O+	1	2	0	0	0	0	0,9	24
140	40.31.40-3	30	0	80	0	O+	1	5	7	24	0	0	1,2	24
141	70.39.85-8	43	0	70	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
142	61.14.14-4	53	0	75	0	O+	0	0	0	0	0	0	0,5	24
143	71.31.93-5	47	0	70	0	A-	0	0	6	24	0	0	0,8	24
144	16.85.67-1	15	0	70	0	O-	0	0	5	6	0	0	0,07	6
145	72.05.97-2	57	1	60	0	B+	1	2	2,77	18	0	0	0,08	18
146	12.77.84-2	12	0	42	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
147	66.29.15-5	22	0	70	0	O+	1	6	14	48	0	0	0	0
148	26.92.65-1	34	1	55	0	A+	0	0	0	0	0	0	0	0
149	40.53.73-6	46	1	70	0	O+	0	0	7,14	16	0	0	0	0

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	ALCOOL	DROGA	INFEC	BT	NA	AST	IOT	DATATX	IDADE R	SEXO R	OBITO	SV	MACRO
1	41.28.75-1	0	0	0	2,65	143	21	48	28/2/1994	21	0	1	15	normal
2	40.74.55-4	0	0	0	0,32	143	59	48	22/5/1994	33	0	0	180	normal
3	37.67.65-7	0	0	0	0,5	139	87	12	1/6/1994	43	0	0	180	normal
4	43.16.92-6	0	0	0		135		36	22/2/1995	36	0	1	180	normal
5	43.88.98-1	0	0	0	1,48	158	31	24	1/3/1995	27	1	1	23	normal
6	48.87.16-7	0	0	1	0,42	143	20	24	6/9/1995	41	1	1	2	normal
7	47.87.26-4	0	0	0	0,68	146	55	18	25/9/1995	47	0	0	180	
8	48.87.12-1	0	0	0	0,68	145	23	14	9/10/1995	14	0	1	23	leve
9	51.70.40-2	0	0	0		150		48	21/12/1995	25	1	1	180	normal
10	52.66.62-7	0	0	0	0,3	158	333	168	15/1/1996	51	0	0	180	normal
11	51.17.87-0	0	0	0	0,47	143	58	24	7/2/1996	47	0	1	125	
12	45.79.00-9	0	0	0	0,95	132	49	184	9/2/1996	57	0	0	180	
13	40.45.02-2	0	0	1	0,84	164	53	96	11/2/1996	56	1	0	180	
14	40.88.58-7	0	0	0	1,2	153	44	30	5/3/1996	38	0	0	180	leve
15	38.85.72-0	0	0	0	0,24	141	43	168	8/3/1996	37	1	1	68	normal
16	45.98.86-1	0	0	0	3,3	165	29,6	150	19/4/1996	46	0	0	180	normal
17	52.48.31-6	0	0	0			31	144	28/6/1996	49	0	0	180	normal
18	53.57.14-7	0	0	0	0,63	138	8	72	17/7/1996	34	0	0	180	
19	38.85.67-5	0	0	0	0,7	165	116	48	16/8/1996	48	0	1	180	normal
20	55.18.38-7	0	0	0	0,32	140	138	120	2/11/1996	41	0	0	180	
21	46.15.38-8	0	0	0				48	6/11/1996	45	1	1	101	moderada
22	41.49.21-5	0	0	0		156		12	15/11/1996	39	0	1	180	
23	52.23.06-7	0	0	0	0,41	158	21	46	19/12/1996	32	0	1	180	
24	51.18.87-6	0	0	0		153	239	48	15/1/1997	55	1	1	180	
25	56.11.50-1	0	0	0	0,79	150	32	24	18/1/1997	47	0	1	180	
26	57.42.25-1	0	0	0	1,51	144	80	12	5/3/1997	58	0	0	180	
27	58.65.91-0	0	0	0			60	48	14/4/1997	50	0	1	180	
28	58.58.86-6	0	0	0	0,33	147	68	7	26/4/1997	37	0	0	180	
29	50.58.32-1	0	0	0	0,39	149	53	48	3/5/1997	30	0	0	180	
30	55.42.36-4	0	0	0	1,6	159	99	48	13/5/1997	39	0	1	180	
31	57.76.00-6	0	0	0	0,46	154	25		7/6/1997	54	0	0	180	
32	49.14.13-6	0	0	0	0,37	148	162	72	26/6/1997	40	0	0	180	
33	50.84.45-5	0	0	0	0,66	145	179		4/8/1997	9	1	0	180	
34	52.55.60-6	0	0	0	0,9	168	20	120	4/8/1997	37	0	1	2	grave
35	48.26.52-3	0	0	0		172	17	72	4/9/1997	17	0	1	180	
36	55.24.15-8	0	0	0	2,64	138	77	24	7/10/1997	27	1	0	180	
37	26.70.58-2	0	0	0	0,3		43	144	24/10/1997	18	0	0	180	
38	56.24.14-2	0	0	0	0,2	159	67	12	5/12/1997	35	0	1	180	
39	16.19.80-8	0	0	0	0,34	140	396	96	5/2/1998	37	1	0	180	
40	59.67.29-7	0	0	0	0,43	147	113	108	19/2/1998	44	1	0	180	
41	58.19.85-0	0	0	1	1,6	162	43		25/2/1998	28	1	0	180	
42	59.64.68-5	0	0	1	0,34	163	21	24	28/2/1998	45	0	1	180	leve
43	58.72.50-5	0	0	0	0,6	163	15	120	30/3/1998	34	0	1	86	
44	58.96.29-4	0	0	1	0,2	179	36	120	28/4/1998	47	0	0	180	
45	59.03.61-9	0	0	1	0,4	134	60	240	1/5/1998	57	1	1	28	
46	18.42.85-3	0	0	0	0,3	143	71	48	30/5/1998	51	0	0	180	
47	41.63.48-6	0	0	0	0,4	144	293	24	6/6/1998	12	1	0	180	
48	61.16.63-7	0	0	0	0,5	145	280	82	23/7/1998	60	0	0	180	
49	51.15.23-2	1	0	0	0,3	145	21	48	30/7/1998	35	0	0	180	moderada
50	62.35.39-2	0	0	0	1	138	29	20	15/8/1998	38	0	1	61	
51	60.44.37-9	0	0	0	0,4	122	11	120	27/8/1998	45	0	1	180	
52	54.37.58-7	0	0	0	0,56	141	17	96	29/8/1998	36	0	0	180	
53	61.92.17-0	0	0	0	0,7	147	141	96	5/9/1998	56	0	1	113	
54	62.62.31-3	0	0	0	0,7	151	170	96	12/9/1998	55	0	0	180	moderada
55	60.84.87-2	0	0	1	0,6	121	61	360	15/9/1998	8	0	1	134	normal
56	57.58.67-2	0	0	1	0,3	147	12	144	25/9/1998	30	0	0	180	normal

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	ALCOOL	DROGA	INFECC	BT	NA	AST	IOT	DATATX	IDADE R	SEXO R	OBITO	SV	MACRO
57	61.49.78-1	0	0	0	0,4	166	51	162	16/10/1998	62	0	0	180	
58	63.01.15-9	0	0	0	1,6	143	79	20	24/10/1998	16	1	1	180	
59	60.30.67-3	0	0	0	1	133	16	12	30/10/1998	28	0	1	8	normal
60	61.29.61-4	0	0	0	0,6	137	25	120	26/10/1998	36	0	0	180	normal
61	58.07.05-1	0	0	0	0,3	155	36	72	28/11/1998	14	1	0	180	
62	61.90.24-1	0	0	0	2,4		38	60	8/12/1998	54	0	1	180	
63	65.30.68-7	0	0	1	0,4	145	42	168	19/12/1998	46	0	1	8	normal
65	64.79.34-0	1	0	0	0,4	135	55	144	15/1/1999	41	0	0	180	
66	30.76.10-7	1	0	0	3	148	6	96	18/1/1999	35	0	0	180	
67	64.47.30-1	0	0	0	0,4	157	14	72	22/1/1999	60	1	0	180	
68	64.79.31-8	0	0	0	0,65			48	30/1/1999	52	0	0	180	
69	64.61.75-9	0	0	0			25	24	4/2/1999	50	0	0	180	
70	64.38.97-8	0	0	0	0,8	129	40	24	13/2/1999	58	0	0	180	
71	64.31.48-5	0	0	1	0,6	130	28	240	1/4/1999	41	0	0	180	normal
72	65.42.07-2	0	0	0	0,5	157	80	169	8/4/1999	43	0	0	180	
73	66.23.19-5	0	1	0	0,29	176	416	72	23/4/1999	52	0	0	180	
74	66.79.97-8	0	0	0	0,4	144	20	24	28/4/1999	50	0	0	180	
75	46.43.95-5	0	0	0	1	125	109	48	5/5/1999	43	0	0	180	
76	66.77.80-3	1	0	0	0,7	143	36	24	25/6/1999	48	0	0	180	
77	40.10.87-1	1	1	0	0,3	145	24	24	24/7/1999	61	0	0	180	
78	65.30.65-5	0	0	0	0,44	147	26	120	22/8/1999	53	0	0	180	normal
79	67.73.47-5	0	0	0	0,8	183	107	152	15/9/1999	49	0	1	5	
80	63.10.51-4	0	0	0		130	30,2	192	17/9/1999	49	0	0	180	normal
81	63.63.05-8	0	0	0	0,7	135	22	312	25/9/1999	52	1	0	180	normal
82	37.83.78-4	0	0	0	0,3	152	11,9	120	27/9/1999	39	1	1	180	
83	66.51.20-3	0	0	1	0,88	170,8	28,3	48	29/9/1999	41	0	0	180	
84	67.21.49-6	0	0	0	0,4	140	36	168	16/10/1999	58	0	0	180	
85	68.29.63-8	0	0	0	0,7	133	30	192	20/10/1999	50	0	0	180	normal
86	63.70.55-2	0	0	0	0,7	146	18	24	5/11/1999	65	1	1	12	normal
87	35.01.97-6	0	0	0	0,2	140	46	12	13/11/1999	44	1	1	135	
88	54.61.98-2	0	0	1	0,4	149	62	48	15/11/1999	17	1	0	180	
89	66.35.58-0	0	0	1	0,7	146	28	72	23/11/1999	20	0	0	180	
90	66.22.66-2	0	0	0	3,26	148	950	48	9/12/1999	52	0	0	180	normal
91	67.26.76-9	0	0	0	0,3	152	26	24	12/1/2000	58	0	0	180	normal
92	53.52.80-6	0	0	1	0,3	152	7	72	24/1/2000	51	0	0	180	normal
93	63.73.52-8	0	0	1	0,28	154	57	144	29/1/2000	48	0	0	180	
94	33.52.68-0	0	0	1	3	134	35	348	16/3/2000	35	0	0	180	normal
95	64.66.94-5	0	0	0	0,6	146	22	96	17/3/2000	35	0	1	80	normal
96	66.14.04-9	0	0	0	2	164	52	36	29/3/2000	54	1	1	2	
97	62.69.32-9	0	0	0	0,4	188	152,6	72	30/3/2000	30	0	0	180	
98	68.49.02-8	0	0	0	1	148	239	48	18/4/2000	50	0	1	88	
99	68.51.12-2	0	0	0	0,5	134	60	72	28/4/2000	14	0	0	180	
100	37.02.56-4	0	0	0	0,2	133	69	366	5/5/2000	49	0	1	6	
101	69.35.60-7	0	0	0	2,9	133	26	48	8/5/2000	43	0	0	180	
102	68.35.04-5	0	0	0		170		144	11/5/2000	40	0	0	180	normal
103	68.50.91-2	0	0	1	0,3	130	60	264	27/5/2000	41	0	0	180	normal
104	69.20.29-6	0	0	0	0,4	135	11	144	30/5/2000	60	1	0	180	
105	67.71.40-5	0	0	0	1,1	147	63	12	4/6/2000	52	0	0	180	normal
106	27.76.83-1	0	0	0	0,9	147	18	72	8/6/2000	46	0	1	31	normal
107	58.06.86-9	0	0	1	1,23	136	51	48	28/6/2000	45	1	1	6	normal
108	68.76.36-2	0	0	0	0,2	151	359		29/6/2000	53	0	0	180	normal
109	65.97.96-8	0	0	0	3,1	125	99	8	3/7/2000	43	0	1	7	normal
110	70.74.40-6	0	0	1	0,5	121	16	384	8/7/2000	53	0	1	77	normal
111	57.38.05-0	0	0	1	0,2	136	35	192	10/7/2000	44	0	1	163	
112	68.89.87-4	0	1	0	0,7	163	56	36	11/9/2000	61	0	0	180	
113	68.45.61-0	0	0	0	1,14	160	106	48	14/9/2000	55	0	1	13	

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	ALCOOL	DROGA	INFECC	BT	NA	AST	IOT	DATATX	IDADE R	SEXO R	OBITO	SV	MACRO
114	69.68.87-4	1	0	0	0,71	149	29	72	15/9/2000	47	0	0	180	normal
115	63.60.34-1	0	0	1	0,8	138	40	96	27/9/2000	63	0	1	1	normal
116	65.05.78-1	0	0	1	0,18	159	24	240	27/10/2000	55	0	0	180	normal
117	69.01.42-0	0	0	0		150	71		14/11/2000	62	1	1	7	
118	32.97.91-7	0	0	1	1,5	137	209	240	27/11/2000	16	1	0	180	normal
119	53.43.62-3	0	0	0	1	158	75	96	29/11/2000	53	0	1	10	normal
120	70.34.38-5	0	0	0	0,4	175	195	24	8/12/2000	38	0	1	11	
121	69.18.20-1	0	0	0	0,6	183	86	24	13/12/2000	54	1	1	88	
122	70.97.89-4	0	0	0	1	149	33	72	25/12/2000	51	0	1	180	
123	66.88.70-1	0	0	0	0,7	118	60	144	7/2/2001	46	0	0	180	normal
124	70.31.57-3	0	0	0	0,4	139	8	48	3/3/2001	56	1	1	86	
125	45.38.98-2	0	0	0	1,2	129	69	48	21/3/2001	51	0	0	180	
126	69.33.99-6	0	0	0	0,7	146	26	24	25/3/2001	65	0	0	180	
127	71.23.02-1	0	0	0	0,9	174	4,8	72	8/4/2001	50	0	0	180	normal
128	62.45.29-4	0	0	0	1,4	152	21	20	27/4/2001	60	0	0	180	
129	61.84.47-0	0	0	0	0,4	135	208	4	30/4/2001	37	1	0	180	normal
130	62.15.89-7	0	0	0	0,6	139	22	72	30/4/2001	62	1	0	180	normal
131	69.98.65-7	0	0	0	0,13	150	13	48	5/5/2001	53	0	0	180	
132	70.34.34-5	0	0	1	1,09	148	44,3	144	12/5/2001	55	0	0	180	
133	71.65.49-9	0	0	0	1,6	145,7	52	24	16/6/2001	44	0	0	180	
134	65.39.62-7	0	0	1	1,1	171	30	48	19/6/2001	52	1	0	180	
135	69.26.89-2	0	0	0	0,89	160	39,6	48	6/7/2001	50	0	0	180	
136	64.75.58-2	0	0	0	0,2	146	63	120	9/8/2001	53	0	0	180	
137	57.77.48-4	0	0	1	0,59	157	23	112	5/9/2001	44	0	0	180	
138	72.23.70-6	0	0	0	0,16	175	23,2	96	4/9/2001	18	1	0	180	
139	66.25.57-9	0	0	0	0,5	143	65,3	12	25/9/2001	67	0	0	180	
140	40.31.40-3	0	0	0	0,27	141	17	48	11/10/2001	52	0	0	180	
141	70.39.85-8	1	0	0	0,64	136	19	24	22/10/2001	50	1	0	180	normal
142	61.14.14-4	0	0	0	0,46	148	104	96	23/10/2001	15	1	0	180	
143	71.31.93-5	0	0	0	0,3	163	53,5	72	25/10/2001	17	0	0	180	
144	16.85.67-1	0	0	0	0,4	149,8	26	192	6/11/2001	63	0	0	180	
145	72.05.97-2	0	0	0	0,4	161	52	2	16/11/2001	55	0	0	180	
146	12.77.84-2	0	0	1	1,2	143,8	75	120	4/12/2001	50	1	0	180	
147	66.29.15-5	0	0	0	1,74	145	144	24	7/12/2001	61	1	0	180	
148	26.92.65-1	0	0	0	0,69	147	39	24	21/12/2001	54	1	0	180	
149	40.53.73-6	0	0	0	0,53	151	44	48	27/12/2001	29	1	0	180	normal

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	MICRO	ISQFRIA	ISQUENTE	CAUSA1	CH	CHILD	TC	doador
1	41.28.75-1	moderada	11	120	c	16	C	14	marginal
2	40.74.55-4	normal	11	75	alcool	12	C	12	ideal
3	37.67.65-7	leve	11	90	alcool	27	C	10	marginal
4	43.16.92-6	leve	10	75	alcool	14	C	8	ideal
5	43.88.98-1	leve	5,5	120	cep	11	C	11	marginal
6	48.87.16-7	normal	11	165	cbp	23	C	11	ideal
7	47.87.26-4		12	105	c	15	C	12	marginal
8	48.87.12-1	leve	13	90	cep	3	C	5	ideal
9	51.70.40-2	normal	14	45	cep	6	C	6	marginal
10	52.66.62-7	normal	8,5	50	c+alcool	7	C	8	marginal
11	51.17.87-0		8	150	c+alcool	11	C	7	ideal
12	45.79.00-9		12	60	b+c+alcool	5	C	6	ideal
13	40.45.02-2		10	60	c	11	B	6	marginal
14	40.88.58-7	normal	12	90	c	6	B	11	ideal
15	38.85.72-0	normal	12	70	c	13	C	5	ideal
16	45.98.86-1	normal	12	55	c	1	C	5	marginal
17	52.48.31-6	normal	12,5	45	c	18	C	10	ideal
18	53.57.14-7		9	60	c	2	C	6	marginal
19	38.85.67-5	normal	13	70	c	4	C	6	marginal
20	55.18.38-7		7	50	alcool	4	C	6	marginal
21	46.15.38-8	normal	14,5	75	c	16	B	6	ideal
22	41.49.21-5		14	75	c	3	C	6	marginal
23	52.23.06-7		13,5	58	c+chc	6	C	8	ideal
24	51.18.87-6		16	40	c+chc	3	C	7	marginal
25	56.11.50-1		13	45	c	17	C	9	ideal
26	57.42.25-1		10	45	alcool+chc	7	C	12	ideal
27	58.65.91-0		12	70	b+chc	6	C	7	marginal
28	58.58.86-6		15	70	def alfa1	8	C	9	marginal
29	50.58.32-1		9	85	hip nod regen	8	C	7	marginal
30	55.42.36-4		12,5	55	c+alcool	5	C	7,5	ideal
31	57.76.00-6		12	50	c+chc	8	C	9	ideal
32	49.14.13-6		11,5	45	c	1	C	10	marginal
33	50.84.45-5		9	55	def alfa1	3	C	6	marginal
34	52.55.60-6	grave	12	53	c	17	B		marginal
35	48.26.52-3		10	55	c	9	C	6	marginal
36	55.24.15-8		8	50	cbp	0	B	6	marginal
37	26.70.58-2		11,5	45	criptogen	2	C	4,5	marginal
38	56.24.14-2		12	75	c	5	C	8	marginal
39	16.19.80-8		12	90	c	6	C	6	marginal
40	59.67.29-7		8	45	cbp	2	C	7	ideal
41	58.19.85-0		11	90	cbp	3	C	7	marginal
42	59.64.68-5	leve	9	70	c	3	C	7	marginal
43	58.72.50-5		11	45	c+alcool	4	C	6,5	marginal
44	58.96.29-4	leve	15	70	c	4	C	7	marginal
45	59.03.61-9		10,5	60	cbp	2	C	4,5	marginal
46	18.42.85-3		9,25	60	b+c	10	C	11	marginal
47	41.63.48-6	leve	6	56	hai	6	C	6	marginal
48	61.16.63-7		12	70	alcool	5	C	8	marginal
49	51.15.23-2	normal	11	75	b+c	5	C	9	marginal
50	62.35.39-2		10	75	c	15	C	10	ideal
51	60.44.37-9		10	75	c	13	C	8,5	ideal
52	54.37.58-7		8,75	75	c+alcool	4	C	8	ideal
53	61.92.17-0		11	75	amiloidose	3	B	8	ideal
54	62.62.31-3	grave	14,5	77	c	10	C	9	marginal
55	60.84.87-2	normal	6	70	def alfa 1	0	C	6	ideal
56	57.58.67-2	leve	8,25	70	c	2	C	7,5	ideal

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	MICRO	ISQFRIA	ISQUENTE	CAUSA1	CH	CHILD	TC	doador
57	61.49.78-1		12	45	c+chc	6	C	7,5	marginal
58	63.01.15-9		10	100	hai+chc	6	C	8,5	ideal
59	60.30.67-3	leve	10,5	90	c+alcool	1	C	8,25	marginal
60	61.29.61-4	moderada	17	100	alcool	6	C	10	marginal
61	58.07.05-1		10	75	histiocitose+cep	4	B	8	ideal
62	61.90.24-1		11	60	alcool+chc	7	C	7	marginal
63	65.30.68-7	leve	11	60	c+alcool	12	C	8	ideal
65	64.79.34-0		9,45	80	c	8	C	10,5	marginal
66	30.76.10-7		13	45	c	6	C	10	marginal
67	64.47.30-1		11	150	c	7	C	8	ideal
68	64.79.31-8		11	50	alcool	4	C	6,5	marginal
69	64.61.75-9		11	50	c	4	C	11	ideal
70	64.38.97-8		13,25	50	c	6	C	8,5	marginal
71	64.31.48-5	normal	10,5	55	c+alcool	4	C	10,5	marginal
72	65.42.07-2		10	70	c+chc	5	C	10	marginal
73	66.23.19-5		8	45	c	6	C	8,25	marginal
74	66.79.97-8		9	45	c+alcool	8	C	10	marginal
75	46.43.95-5		10	38	c	64	C	9,3	marginal
76	66.77.80-3		7	55	c+chc	0	C	9	ideal
77	40.10.87-1		12	70	alcool	6	C	9	ideal
78	65.30.65-5	leve	9	55	b+chc	0	B	8	marginal
79	67.73.47-5		10	50	c	16	C	12	marginal
80	63.10.51-4	leve	12	80	b	11	B	10	ideal
81	63.63.05-8	normal	13	60	c	5	C	8,5	marginal
82	37.83.78-4		12	60	c	8	C	12	ideal
83	66.51.20-3		11,25	80	c	6	C	10	marginal
84	67.21.49-6		14	40	c+chc	10	C	10	marginal
85	68.29.63-8	leve	13	75	alcool	11	C	11	ideal
86	63.70.55-2	normal	11	75	c	62	C	10	ideal
87	35.01.97-6		9,5	90	hai+chc	11	A	10	ideal
88	54.61.98-2		8,5	45	hai	8	C	6,5	ideal
89	66.35.58-0		9,5	45	talassemia	3	C	8	marginal
90	66.22.66-2	leve	11,75	50	c	10	C	8	marginal
91	67.26.76-9	normal	6	35	c	2	C	6,5	ideal
92	53.52.80-6	leve	12	55	c+b+alcool	0	C	6,5	marginal
93	63.73.52-8		9,75	55	b+alcool	2	C	8	ideal
94	33.52.68-0	leve	7	60	c	2	B	8,5	marginal
95	64.66.94-5	normal	10,75	55	c	8	C	7	ideal
96	66.14.04-9		14,75	70	c	17	C	11	marginal
97	62.69.32-9		9,75	120	c	3	C	10	marginal
98	68.49.02-8		7,5	70	alcool	9	C	7,5	marginal
99	68.51.12-2		12,25	120	hai	10	C	12	ideal
100	37.02.56-4		14,5	90	alcool	16	C	12	ideal
101	69.35.60-7	leve	12	110	c	2	C	9	marginal
102	68.35.04-5	normal	13	50	c	2	B	8	marginal
103	68.50.91-2	normal	15,25	55	c	3	B	9	ideal
104	69.20.29-6		6,75	65	cbp	3	B	9	ideal
105	67.71.40-5	leve	10,25	30	cbp	2	B	7	ideal
106	27.76.83-1	leve	10,5	45	c	8	C	6	marginal
107	58.06.86-9	leve	10	120	cbp	5	B	11	ideal
108	68.76.36-2	leve	6,5	55	c	5	C	14	marginal
109	65.97.96-8	leve	15	60	c	24	C	13,5	marginal
110	70.74.40-6	normal	13,5	30	c	2	C	7	ideal
111	57.38.05-0		10	40	c	7	C	9	marginal
112	68.89.87-4		7	70	c	3	C	6,5	marginal
113	68.45.61-0		9	60	alcool	3	C	8,5	marginal

Anexo 2 - Tabela Geral

IDENT	HC	MICRO	ISQFRIA	ISQUENTE	CAUSA1	CH	CHILD	TC	doador
114	69.68.87-4	leve	9	45	alcool	3	C	9	marginal
115	63.60.34-1	leve	13,25	90	c+chc	24	C	15	ideal
116	65.05.78-1	normal	8	50	c+alcool	4	C	9	ideal
117	69.01.42-0		11,5	60	c	15	C	10,2	ideal
118	32.97.91-7	normal	12,25	120	hai	2	C	9,5	marginal
119	53.43.62-3	grave	11,25	90	c	1	C	9	marginal
120	70.34.38-5		10,5	40	alcool	0	C	10	marginal
121	69.18.20-1		10	60	c	23	C	12	marginal
122	70.97.89-4		6,5	45	c	0	C	8,5	marginal
123	66.88.70-1	normal	14	46	c	0	C	7	ideal
124	70.31.57-3		10	60	c	23	C	12	marginal
125	45.38.98-2		9	30	c	12	C	9	ideal
126	69.33.99-6		11	40	alcool+chc	21	C	11	ideal
127	71.23.02-1	moderada	10,5	50	c	2	C	12	marginal
128	62.45.29-4		9	35	c+alcool	3	C	10	marginal
129	61.84.47-0	normal	12	30	c	1	C	7	ideal
130	62.15.89-7	normal	11,25	35	c	1	C	7	marginal
131	69.98.65-7		6	60	c	7	C	9	marginal
132	70.34.34-5		12	50	c+alcool	5	C	6	marginal
133	71.65.49-9		12	40	alcool	8	C	6,8	ideal
134	65.39.62-7		11	45	c	12	C	6,5	marginal
135	69.26.89-2		8	45	idiopática	4	C	7	marginal
136	64.75.58-2		12	40	c+alcool+chc	1	C	6,5	ideal
137	57.77.48-4		17,5	60	c+alcool	6	C	11,75	marginal
138	72.23.70-6		10,5	30	cep	1	B	9	marginal
139	66.25.57-9		7,5	45	alcool	1	B	8,5	marginal
140	40.31.40-3		8,5	56	alcool	8	C	7,5	marginal
141	70.39.85-8	leve	9	60	c	6	C	10,5	ideal
142	61.14.14-4		16	60	hai	3	B	8,5	marginal
143	71.31.93-5		12	80	hai	2	C	6	marginal
144	16.85.67-1		9	40	alcool	1	C	6	marginal
145	72.05.97-2		9	70	idiopática	3	C	8,5	marginal
146	12.77.84-2		10,5	60	c	5	B	12	ideal
147	66.29.15-5		12	45	c	7	B	11	marginal
148	26.92.65-1		12	70	c+chc	4	B	10	ideal
149	40.53.73-6	normal	11	60	cbp	5	B	10	ideal