



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ALEXANDRE FORATTO

**PAPEL DAS BIÓPSIAS INTRAOPERATÓRIAS NO TRANSPLANTE DE FÍGADO:
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA E PROPOSTA DE PROTOCOLO
ASSISTENCIAL**

CAMPINAS

2024

ALEXANDRE FORATTO

**PAPEL DAS BIÓPSIAS INTRAOPERATÓRIAS NO TRANSPLANTE DE FÍGADO:
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA E PROPOSTA DE PROTOCOLO
ASSISTENCIAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde.

ORIENTADORA: Prof.^a Dr.^a ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO ALEXANDRE FORATTO E ORIENTADA PELA
PROF.^a DR.^a ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F74p Foratto, Alexandre, 1992-
Papel das biópsias intraoperatórias no transplante de fígado : revisão integrativa da literatura e proposta de protocolo assistencial / Alexandre Foratto. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Elaine Cristina de Ataíde.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante de fígado. 2. Biópsia. 3. Disfunção primária do enxerto. I. Ataíde, Elaine Cristina de, 1978-. II. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Role of intraoperative biopsies in liver transplantation : integrative literature review and proposal of an assistance protocol

Palavras-chave em inglês:

Liver transplantation

Biopsy

Primary graft dysfunction

Área de concentração: Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Elaine Cristina de Ataíde [Orientador]

Ajith Kumar Sankarankutty

Simone Reges Perales

Data de defesa: 27-09-2024

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-1839-2511>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1363428316040221>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ALEXANDRE FORATTO

ORIENTADOR: Prof.^a Dr.^a ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

MEMBROS TITULARES:

1. Prof.^a Dr.^a ELAINE CRISTINA DE ATAÍDE

2. PROF. DR. AJITH KUMAR SANKARANKUTTY

3. DR.^a SIMONE REGES PERALES

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 27/09/2024

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo recurso e sustento que me permitiram estudar e trilhar meus caminhos.

À minha esposa, pelo apoio incondicional e pelo privilégio de me tornar pai e construir uma família.

À Faculdade de Ciências Médicas, por ter me formado médico e cirurgião.

Ao Serviço de Transplante de Fígado do Hospital de Clínicas da UNICAMP, pelo privilégio de fazer parte desta equipe.

Às cirurgiãs Dra. Ilka Boin, Dra. Elaine Ataíde e Dra. Simone Perales, pela inspiração e exemplo de excelência.

RESUMO

O transplante hepático (TH) é uma opção terapêutica estabelecida e de sucesso para doença hepática crônica terminal ou aguda, bem como para neoplasias do fígado, com taxas de sobrevida superiores a 70% em 5 anos. O TH é considerado o tratamento padrão-ouro para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio inicial não ressecável, oferecendo taxas de sobrevivência de 70% em 5 anos e 50% em 10 anos, além de taxas de recorrência de 10-15% em 5 anos. Apesar do papel vital e excelente desempenho, é um procedimento que exige cuidados pós-operatórios complexos, sendo associado a ocorrência de complicações precoces, como, choque hemorrágico, rejeição aguda, disfunção primária de enxerto, dentre outros, que podem prejudicar a sobrevida do paciente e do enxerto. Todo o procedimento de captação, armazenamento e implante do fígado gera um processo conhecido como Lesão de Isquemia-Reperusão (LIR). Essa lesão é caracterizada pela falência na microcirculação do órgão decorrente do dano celular induzido por hipóxia, processo exacerbado com o reestabelecimento da oxigenação. A lesão de preservação (LP) é uma forma grave de LIR, que ocorre durante o TH e contribui para as complicações precoces. A definição histológica da LP pode ser considerada como a presença de moderado a intenso infiltrado neutrofílico, definição que varia entre os serviços e pode ser graduada em graus de intensidade de 1 a 4 conforme a referência utilizada neste estudo. Tendo em vista a gravidade da disfunção do enxerto no TH faz-se necessários meios de identificar preditores de sua ocorrência, a fim de intensificar a vigilância pós-operatória, tratamento precoce e até mesmo preparar o paciente e serviço para um novo transplante. Este trabalho visa realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a capacidade de identificar preditores do desenvolvimento de disfunção primária do enxerto a partir das biópsias pré e pós reperusão do enxerto realizadas durante o transplante hepático, além de propor a elaboração de um protocolo assistencial de utilização das biópsias intraoperatórias no serviço de transplante de fígado do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Foram selecionados 13 artigos após os critérios de inclusão serem aplicados. A análise dos estudos sobre biópsias hepáticas pré e pós-reperusão revela uma gama de achados que elucidam a complexa interação entre a histologia do enxerto e os desfechos clínicos dos pacientes submetidos ao transplante hepático. Esses estudos, em conjunto, sublinham a complexidade da avaliação e manejo dos enxertos hepáticos. As biópsias pré e pós-reperusão fornecem informações críticas que podem orientar a prática clínica e melhorar os desfechos dos pacientes. Os trabalhos apontam para maior incidência de disfunção do enxerto e maior mortalidade nos casos com LIR

grave. A integração de análises histológicas, moleculares e clínicas é fundamental para avançar na predição e manejo das complicações pós-transplante, contribuindo para a melhoria contínua dos resultados no transplante hepático.

Palavras-chave: transplante de fígado, biópsia, disfunção primária do enxerto.

ABSTRACT

Liver transplantation (LT) is an established and successful therapeutic option for terminal or acute chronic liver disease, as well as for liver neoplasms, with survival rates exceeding 70% at 5 years. LT is considered the gold standard treatment for patients with unresectable early-stage hepatocellular carcinoma (HCC), offering survival rates of 70% at 5 years and 50% at 10 years, in addition to recurrence rates of 10-15% within 5 years. Despite its vital role and excellent performance, it is a procedure that requires complex postoperative care, being associated with the occurrence of early complications such as hemorrhagic shock, acute rejection, primary graft dysfunction, among others, which can compromise the survival of the patient and the graft. The entire process of liver procurement, storage, and implantation generates a phenomenon known as Ischemia-Reperfusion Injury (IRI). This injury is characterized by microcirculatory failure of the organ resulting from cell damage induced by hypoxia, a process exacerbated by the re-establishment of oxygenation. Preservation injury (PI) is a severe form of IRI that occurs during LT and contributes to early complications. The histological definition of PI can be considered as the presence of moderate to intense neutrophilic infiltration, a definition that varies between services and can be graded in intensity levels from 1 to 4 according to the reference used in this study. Given the severity of graft dysfunction in LT, it is necessary to identify predictors of its occurrence in order to intensify postoperative monitoring, initiate early treatment, and even prepare the patient and the medical team for a new transplant. This work aims to conduct an integrative literature review on the ability to identify predictors of primary graft dysfunction development from pre- and post-reperfusion graft biopsies performed during liver transplantation, in addition to proposing the development of an assistance protocol for the use of intraoperative biopsies in the liver transplant service of the Hospital de Clínicas of the State University of Campinas. Thirteen articles were selected after the inclusion criteria were applied. The analysis of studies on pre- and post-reperfusion liver biopsies reveals a range of findings that elucidate the complex interaction between graft histology and the clinical outcomes of patients undergoing liver transplantation. These studies collectively underscore the complexity of liver graft evaluation and management. Pre- and post-reperfusion biopsies provide critical information that can guide clinical practice and improve patient outcomes. The studies point to a higher incidence of graft dysfunction and increased mortality in cases with severe IRI. The integration of histological, molecular, and clinical analyses is fundamental for advancing the prediction and management of post-transplant complications, contributing to the continuous improvement of liver transplant outcomes.

Keywords: liver transplantation, biopsy, primary graft dysfunction, early graft dysfunction.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: principais resultados dos trabalhos analisados	44
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT = alanina aminotransferase

AMR = rejeição anticorpo mediada

AST = aspartato aminotransferase

CHC = carcinoma hepatocelular

DPE = disfunção precoce do enxerto

IPo = pós condicionamento isquêmico

LIR = lesão de isquemia-reperfusão

LP = lesão de preservação

MELD = model for end-stage liver disease

mm/Hg = milímetros de mercúrio

NFP = não funcionamento primário

PAF = polineuropatia amiloidótica familiar

PaO₂ = pressão parcial de oxigênio arterial

PELD = pediatric end-stage liver disease

RNI = razão normalizada internacional

SRA = Sirius Red area

TH = transplante hepático

TP = tempo de protrombina

UI/L = unidades internacionais por litro

Sumário

Introdução.....	13
Objetivos.....	21
Objetivo principal	21
Objetivo secundário:	21
Metodologia	22
Estratégia PICO:.....	23
Resultados.....	25
Fluxograma PRISMA	26
Estudos incluídos na revisão.....	27
Tabela 1: principais resultados dos trabalhos analisados.....	44
Discussão	47
Conclusões.....	51
Referências	52
Anexo: Proposta de protocolo assistencial.....	58

Introdução

O transplante hepático (TH) é uma opção terapêutica estabelecida e de sucesso para doença hepática crônica terminal ou aguda, bem como para neoplasias do fígado, com taxas de sobrevida superiores a 70% em 5 anos^{1,2}.

O TH é considerado o tratamento padrão-ouro para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) em estágio inicial não ressecável, oferecendo taxas de sobrevivência de 70% em 5 anos e 50% em 10 anos, além de taxas de recorrência de 10-15% em 5 anos³. O CHC emergiu como uma indicação proeminente para o TH, constituindo mais de 25-30% de todos os transplantes realizados tanto nos EUA quanto na Europa⁴.

Ao longo das últimas décadas, as indicações para o TH passaram por uma reavaliação significativa devido às mudanças na epidemiologia das doenças hepáticas, marcadas pela introdução de medicamentos antivirais eficazes e mudanças no estilo de vida. Além disso, o TH não é mais visto apenas como uma medida curativa, mas também como uma estratégia para melhorar a sobrevivência em comparação com o tratamento padrão. Essa mudança conceitual representa um sério desafio ético em meio à crise de escassez de órgãos, levando ao acesso desigual dos pacientes ao TH⁵.

Os critérios para a inclusão na lista de espera para transplante hepático são rigorosos. Pacientes com doença hepática avançada, medidos pelo escore MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ou PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) para crianças, são avaliados para determinar a urgência do transplante⁶. A avaliação pré-transplante inclui uma série de testes individualizados, dependendo do diagnóstico específico e das condições coexistentes dos pacientes. Este processo é fundamental para garantir que os pacientes estejam nas melhores condições possíveis para o transplante e para maximizar a chance de sucesso a longo prazo⁷.

Segundo a portaria nº 2.600 de 21 de outubro de 2009⁸, que aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de transplantes, as indicações de transplante de fígado de doador falecido são as seguintes:

- I - Cirrose decorrente da infecção pelo vírus da Hepatite B ou C;
- II - Cirrose alcoólica;
- III - Câncer primário do fígado;
- IV - Hepatite fulminante;
- V - Síndrome hepatopulmonar;
- VI - Cirrose criptogênica;
- VII - Atresia de vias biliares;
- VIII - Doença de Wilson;
- IX - Doença de Caroli;
- X - Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF);
- XI - Hemocromatoses;
- XII - Síndrome de Budd-Chiari;
- XIII - Doenças metabólicas com indicação de transplante;
- XIV - Cirrose biliar primária;
- XV - Cirrose biliar secundária;
- XVI - Colangite esclerosante primária;
- XVII - Hepatite autoimune;
- XVIII - Metástases hepáticas de tumor neuroendócrino irresssecáveis, com tumor primário já retirado ou indetectável e sem doença extra-hepática detectável; e

XIX - Cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica.

Ainda a mesma portaria do Ministério da Saúde⁸ define as condições apreciadas pela situação especial para transplante (ferramenta criada para possibilitar o transplante em pacientes com condições outras que não o aumento do valor do MELD), que são:

I - Tumor neuroendócrino metastático, irressecável, com tumor primário já retirado, e sem doença extra-hepática detectável;

II - Hepatocarcinoma maior ou igual a 2 (dois) cm de diâmetro, dentro dos critérios de Milão (Quadro 2 ao final do Módulo), com diagnóstico baseado nos critérios de Barcelona (Quadro 2 ao final do Módulo) e sem indicação de ressecção;

III - Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) - graus I, II e III;

IV - Síndrome hepatopulmonar - PaO₂ menor que 60 mm/Hg em ar ambiente;

V - Hemangioma gigante irressecável, hemangiomatose ou doença policística, com síndrome compartimental;

VI - Carcinoma fibrolamelar irressecável e sem doença extrahepática;

VII - Hemangioendotelioma epitelióide primário de fígado irressecável e sem doença extra-hepática;

VIII - Adenomatose múltipla, bilobar, extensa e irressecável; e

IX - Doenças metabólicas com indicação de transplante - fibrose cística, glicogenose tipos I e IV, oxalose primária.

Estes pacientes recebem a pontuação virtual de 20 no MELD e caso não seja transplantado em 3 meses, sua pontuação passa automaticamente para MELD 24 e, em 6 (seis) meses, para MELD 29.

Conforme o Registro Brasileiro de Transplantes, no ano de 2023 foram realizados 2365 TH no Brasil, sendo 716 deles no Estado de São Paulo. Em dezembro daquele ano, constavam 3411 pacientes ativos na lista de espera no Brasil⁹.

Apesar do papel vital e excelente desempenho, é um procedimento que exige cuidados pós-operatórios complexos, sendo associado a ocorrência de complicações precoces, como, choque hemorrágico, rejeição aguda, disfunção primária de enxerto, dentre outros, que podem prejudicar a sobrevida do paciente e do enxerto¹.

Desde os primeiros transplantes hepáticos, no início dos anos 1960, inúmeras melhorias foram feitas, não apenas na imunossupressão¹⁰, mas também na técnica cirúrgica.

A técnica de TH, inicialmente desenvolvida na Universidade do Colorado em Denver¹¹, e posteriormente na Universidade de Pittsburgh¹² e em Cambridge¹³, foi aprimorada por alguns procedimentos técnicos, principalmente focados em alcançar estabilidade hemodinâmica, anastomoses vasculares e biliares adequadas e perfeita hemostasia.

Em 1989, Tzakis et al. descreveram a técnica de transplante ortotópico de fígado (TOF) com preservação da veia cava inferior, chamada de técnica "piggy-back"¹⁴. Foi demonstrado que, com o uso dessa técnica, o TOF pode ser realizado com melhor estabilidade hemodinâmica, menores necessidades de transfusão de sangue e tempo operatório mais curto^{15,16}.

Após a remoção do fígado nativo, o enxerto hepático pode ser implantado. A primeira anastomose é a da veia cava (única no caso da técnica Piggy-Back ou dupla na técnica Standard – sem preservação da veia cava retro-hepática do receptor, seguida pela anastomose da veia porta. Neste ponto é realizada a reperusão do enxerto, momento em que o sangue portal vasculariza o fígado previamente preenchido por solução de

preservação. A seguir são realizadas as anastomoses da artéria hepática e da via biliar¹⁷.

A técnica cirúrgica para a captação do fígado consiste em retirar o enxerto com as estruturas vasculares e a via biliar necessárias, bem como perfundir o órgão com solução de preservação e acondicioná-lo para transporte até sua implantação. Isto é feito através da canulação da aorta e do sistema portal, clampeamento da aorta supracelíaca e exsanguinação do doador através da veia cava inferior, trocando o sangue do fígado pela solução de preservação que entra do órgão pela artéria hepática e veia porta. Após o clampeamento da aorta, no momento da perfusão do enxerto, a cavidade abdominal é preenchida com gelo, dando início ao tempo de isquemia fria do órgão¹⁸.

O tempo de isquemia ao qual o órgão é submetido é dividido em tempo de isquemia fria - que vai desde a perfusão do doador com a solução de preservação até a retirada do órgão do gelo no momento do implante - e tempo de isquemia quente – que se inicia com a retirada do órgão do gelo até o término da anastomose da veia porta¹⁸.

Todo o procedimento de captação, armazenamento e implante do fígado gera um processo conhecido como Lesão de Isquemia-Reperusão (LIR). Essa lesão é caracterizada pela falência na microcirculação do órgão decorrente do dano celular induzido por hipóxia, processo exacerbado com o reestabelecimento da oxigenação¹⁹.

A lesão de preservação (LP) é uma forma grave de LIR, que ocorre durante o TH e contribui para as complicações precoces²⁰.

A definição histológica da LP pode ser considerada como a presença de moderado a intenso infiltrado neutrofilico nas biópsias pós reperusão²¹, definição que varia entre os serviços e pode ser graduada em graus de intensidade de 1 a 4²².

Leitão et al²³ propões a seguinte classificação para as lesões de preservação:

Grau 1: permeação sinusoidal por neutrófilos, acúmulos de fibrina. Ausência de lesão hepatocelular.

grau 2: esteatose macro ou microvesicular em menos de 50% da amostra. Retração/tumefação citoplasmáticas focais.

grau 3: esteatose macro ou microvesicular em mais de 50% da amostra. Necrose hepatocelular zonal.

grau 4: necrose confluyente. Hemorragia sinusoidal.

A figura a seguir ilustra os achados:

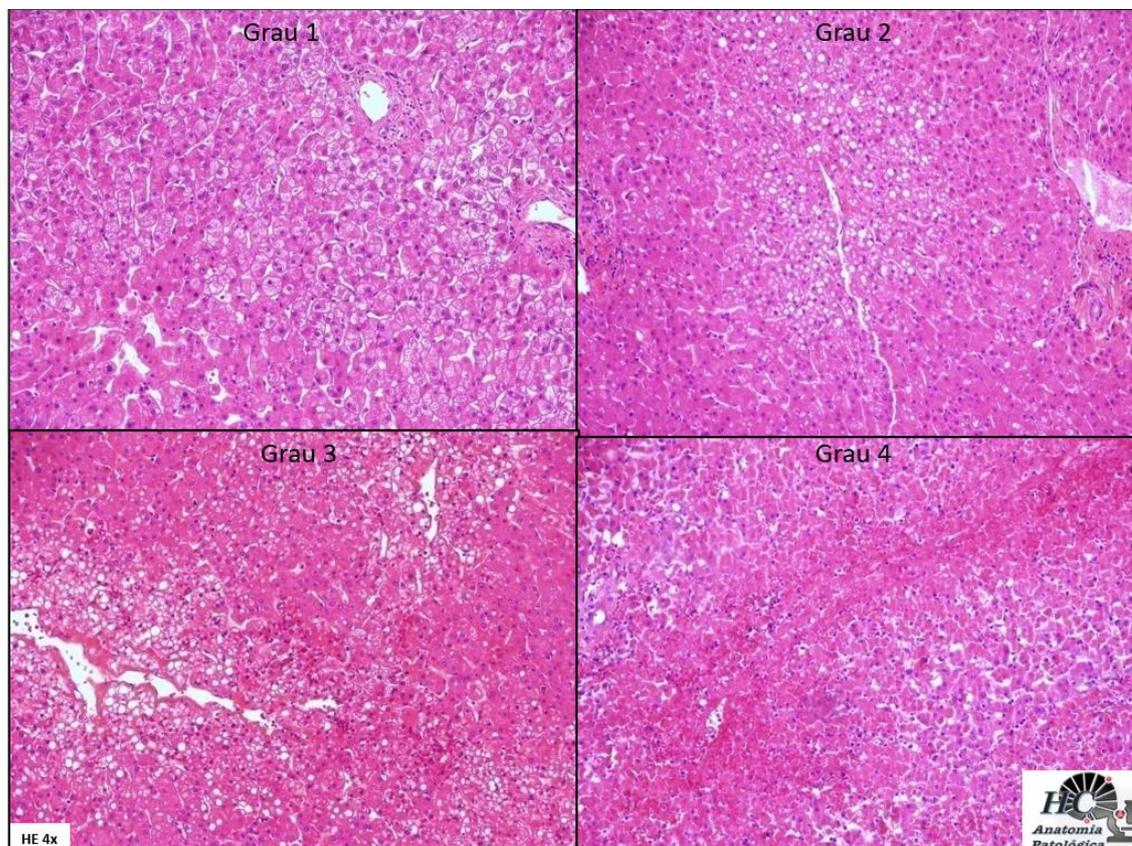


Figura 1: biópsias hepáticas pós reperusão e seus graus de lesão de preservação. Imagem cedida pelo departamento de anatomia patológica do HC UNICAMP.

Sugere-se que o mecanismo de falência da microcirculação causada pela LP decorra da hemoconcentração e estase leucocitária sinusoidais, ocasionando estreitamento sinusoidal, redução da perfusão e lesão hipóxica dos hepatócitos ²⁴.

A disfunção primária do enxerto (*Primary graft dysfunction*) no pós-operatório de TH por ser dividida em disfunção precoce do enxerto (*Early graft dysfunction*) e não funcionamento primário (*Primary non-function*). Estas condições levam a um maior número de complicações, aumento do risco de perda do órgão e da mortalidade^{25,26}.

A definição de disfunção precoce do enxerto (DPE) é mais abrangente e diversos autores já propuseram critérios para identificá-la. A mais empregada é a de Olthoff et

al., segundo a qual a DPE pode ser diagnosticada na presença de pelo menos um dos seguintes critérios: concentração de bilirrubina ≥ 10 mg/dL no dia 7; valor de RNI $\geq 1,6$ no dia 7; AST ou ALT > 2.000 U/L nos primeiros 7 dias após o TH²⁶.

O não funcionamento primário (NFP) é a forma mais grave de disfunção do enxerto e existem diversos critérios diagnósticos na literatura. De acordo com a definição de Ploeg et al.²⁷, o NFP é diagnosticado em pacientes cujo enxerto não foi capaz de manter suas funções, levando ao óbito ou retransplante dentro de 7 dias após o procedimento primário. Por sua vez, o *Organ Procurement and Transplantation Network* define o NFP com base na presença de atividade de AST ≥ 3.000 U/L e pelo menos um critério adicional: razão normalizada internacional (RNI) $\geq 2,5$, pH arterial $\leq 7,3$, pH venoso $\leq 7,25$ e concentração de lactato ≥ 4 mmol/L, dentro de 7 dias após o transplante²⁸. Independentemente da definição utilizada, há consenso de que o NFP é uma complicação fatal, a menos que o paciente receba um novo órgão.

O NFP é um evento raro, ocorrendo em cerca de 2% dos TH²⁹, enquanto a DPE pode ocorrer em até 30% dos casos de TH advindos de doadores com morte encefálica³⁰.

Tendo em vista a gravidade da disfunção do enxerto no TH faz-se necessários meios de identificar preditores de sua ocorrência, a fim de intensificar a vigilância pós-operatória, tratamento precoce e até mesmo preparar o paciente e serviço para um novo transplante.

Objetivos

Objetivo principal: realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a capacidade de identificar preditores do desenvolvimento de disfunção primária do enxerto a partir das biópsias pré e pós reperfusão do enxerto realizadas durante o transplante hepático.

Objetivo secundário: propor a elaboração de um protocolo assistencial de utilização das biópsias intraoperatórias no serviço de transplante de fígado do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, a fim de identificar precocemente os pacientes de maior risco.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura construída a partir dos seguintes passos: 1) Identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa; 2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos a partir dos níveis de evidência; 5) Discussão dos resultados; e 6) Apresentação da revisão integrativa.

Em vista disso, foi formulada de acordo com a estratégia PICO, que representa um acrônimo para Patient (Pessoa/Problema), Intervention (Intervenção), Comparison (Comparação) e Outcomes (Resultados), a pergunta norteadora. Dessa maneira, a seguinte questão objeto da pesquisa foi desenvolvida: as biópsias intraoperatórias realizadas durante o transplante de fígado são úteis em prever disfunção primária do enxerto?

Estratégia PICO:

População: paciente submetidos a transplante de fígado.

Intervenção: realização de biópsia intraoperatório do enxerto (pré e/ou pós reperfusão).

Comparação: não se aplica.

Outcome (desfecho): disfunção do enxerto (*Primary Graft Dysfunction / early graft dysfunction*)

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada nas seguintes DATABASES - PubMed, Scopus, Cochrane Library, Web of Science e Embase. Foram utilizados os seguintes descritores validados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*liver transplantation*", "*biopsy*" e "*primary graft dysfunction*" ou "*early graft dysfunction*". Os descritores foram permutados pelo operador "AND" e não houve restrição de lapso temporal. A utilização dos descritores em inglês se deve ao funcionamento das bases de dados e pela maioria dos artigos indexados estarem disponíveis na língua inglesa fazendo com que a busca com os descritores em português limitasse os resultados a apenas artigos que disponibilizam a versão em português e inglês.

Nas bases de busca utilizaram-se os descritores da seguinte maneira: "*liver transplantation*" AND "*biopsy*" AND ("*primary graft dysfunction*" OR "*early graft dysfunction*"). Optou-se pelo operador "OR" entre os termos para abranger o maior número possível de trabalhos, visto que o termo "*primary non function*" é mais restrito e englobado na disfunção primária do enxerto. As buscas foram ampliadas a todos os campos.

Para a seleção sistematizada dos artigos, foi utilizada a ferramenta RAYYAN - *Intelligent Systematic Review*, considerando-se a estratégia de busca do PRISMA *Statement 2020*, de acordo com o CARE *Guidelines* do *Equator Network* para Revisões Sistemáticas.

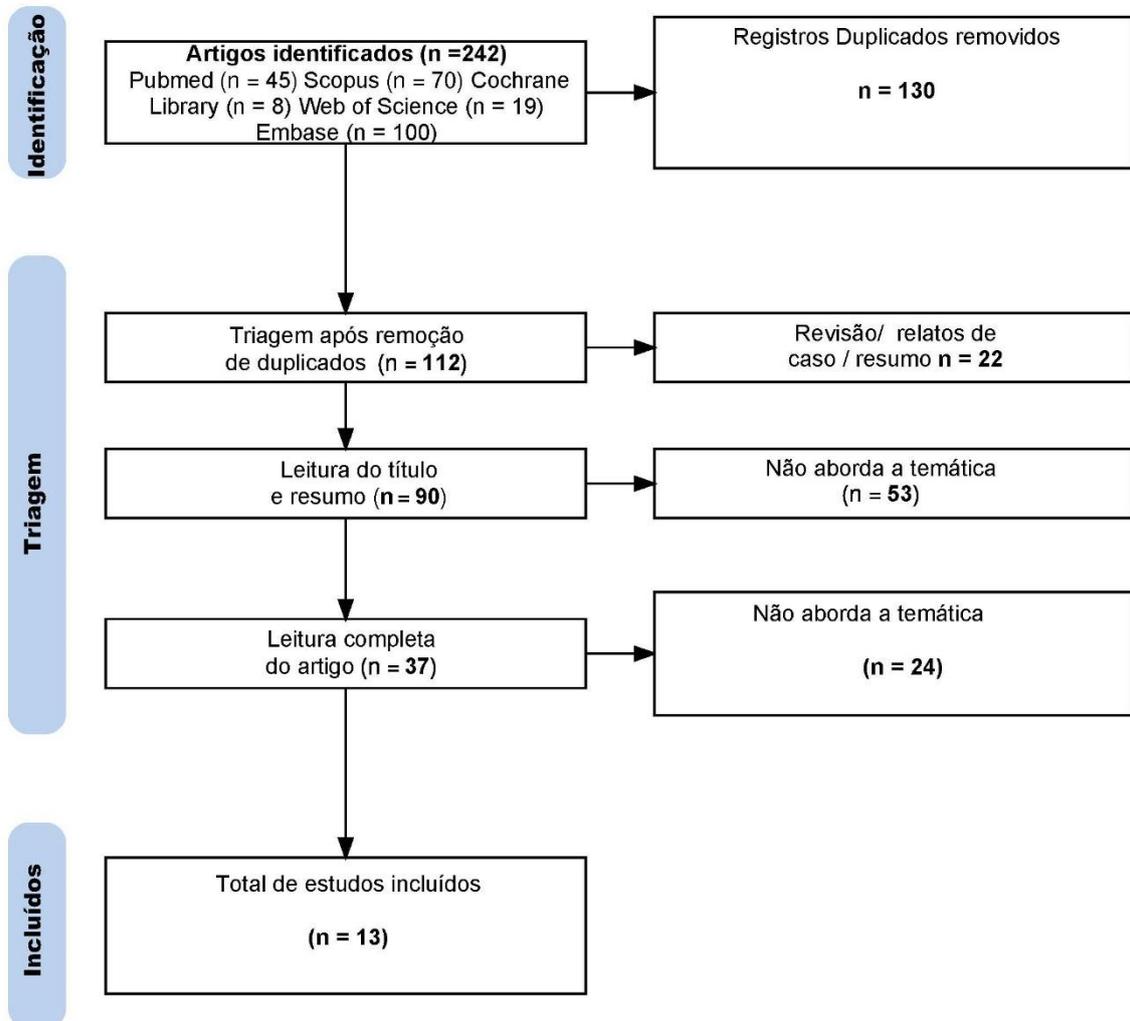
Na triagem dos artigos foram utilizados os critérios de *screening* (inclusão e exclusão), sendo excluídos os artigos duplicados e os que não se enquadram no foco da pesquisa sobre a utilidade das biópsias intraoperatórias como preditor de disfunção primária do enxerto no transplante de fígado e, conseqüentemente, de mortalidade.

Resultados

A partir da pesquisa dos termos “*liver transplantation*” AND “*biopsy*” AND “*primary graft dysfunction*” OR “*early graft dysfunction*” foram encontrados os seguintes números de artigos em cada plataforma: Pubmed: 45; Scopus: 70; Cochrane Library: 8; Web of Science: 19; Embase: 100. Do total de 242 artigos, foram excluídos 130 artigos devido duplicidade bases de dados, resultando em 112 artigos. Destes, foram excluídos 10 por se tratar de artigos de revisão, 7 por serem relatos de caso e 5 por terem sido publicados apenas os resumos (total de 22 excluídos). Foi então realizada a leitura do título e resumo de 90 artigos, dos quais 53 foram excluídos por não abordarem a temática. Foi realizada a leitura completa de 37 artigos e excluídos 24 por não abordarem a temática, resultando em 13 artigos selecionados para esta análise. A seleção dos artigos está demonstrada no fluxograma PRISMA:

Fluxograma PRISMA

Identificação de estudos por meio de bancos de dados e registros



Estudos incluídos na revisão

A seguir estão descritos os estudos incluídos nesta revisão, por ordem cronológica, elencando autores, jornal, metodologia e principais resultados:

1) Kakizoe et al, 1990. *Hepatology*³¹.

Estudo observacional realizado no serviço de transplante hepático da Universidade de Pittsburgh. Dos 645 adultos que receberam transplante ortotópico de fígado de doador falecido entre outubro de 1986 e outubro de 1988, 87 foram aleatoriamente selecionados para realização de biópsias hepáticas pré e pós reperfusão. As biópsias pré reperfusão foram obtidas após a perfusão do órgão com solução de preservação, geralmente no preparo do enxerto para o implante (*back table*). As biópsias pós reperfusão foram obtidas após as anastomoses da veia cava, veia porta e artéria hepática, antes do fechamento da parede abdominal. As biópsias eram divididas em dois fragmentos, um deles para microscopia convencional, fixadas em formol, embebidas em parafina e coradas com hematoxilina e eosina. Outro fragmento era preparado para microscopia eletrônica.

As biópsias pré reperfusão foram classificadas como praticamente normais, exceto por leves alterações histopatológicas como pequeno aumento células inflamatórias nos sinusóides e discreto edema hepatocelular.

As biópsias pós reperfusão mostraram uma série de achados patológicos como necrose, inflamação, esteatose, citoagregação e edema hepatocelular. O Grau de inflamação foi exacerbado pela revascularização. Dos 87 espécimes 60 foram classificados com inflamação leve ou ausente. Vinte e sete apresentaram inflamação moderada ou intensa.

A função do enxerto foi considerada boa quando os valores de AST e ALT não ultrapassaram 1500 UI/L e 1000 UI/L, respectivamente, na primeira semana. A função do enxerto foi considerada ruim (disfunção) quando estes valores foram ultrapassados na primeira semana (AST > 1500UI/L ou ALT > 1000 UI/L).

Vinte e sete pacientes apresentaram achados histológicos na biópsia pós reperfusão considerados ruins (inflamação moderada ou grave e/ou necrose). Destes, 12 evoluíram com boa função do enxerto e 15 apresentaram disfunção. Em contraste, dos 60 pacientes com bons achados histológicos, apenas 13 evoluíram com função do enxerto ruim.

A combinação de necrose zonal e inflamação grave, presente em 7 biópsias pós reperfusão, correlacionou-se com disfunção do enxerto em 5 paciente, incluindo 2 mortes na primeira semana.

Esteatose microgoticular, citoagregação e edema hepatocelular não mostraram relação com a função do enxerto.

Nenhum achado das biópsias pré reperfusão foi capaz de prever a função do enxerto após o transplante.

Apesar da tendência a piores resultados clínicos em pacientes com biópsias pós reperfusão com achados patológicos ruins, não foi possível determinar estatisticamente a capacidade destas biópsias em preverem o desfecho dos enxertos.

Análise ultraestrutural das biópsias pós reperfusão revelou que a microvasculatura sinusoidal foi mais sensível a processo de captação e ao tempo de isquemia fria dos enxertos do que os vasos sanguíneos maiores e os hepatócitos.

2) Afonso et al, 2004. Transplantation Proceedings³².

Estudo retrospectivo conduzido por um grupo brasileiro de transplantes no Hospital Oswaldo Cruz em São Paulo. Foram analisados 48 transplantes em adultos entre novembro de 1995 e junho de 2000.

Biópsias pós reperfusão foram realizadas para avaliar o grau de esteatose dos doadores. Os resultados foram graduados conforme o grau de esteatose (I < 25%, II 25-50%, III 50-75% e IV > 75%) e segundo a predominância de padrão micro ou

macrogoticular. Os espécimes foram então divididos em dois grupos: microgoticular (mG) e macrogoticular (MG) e subdivididos conforme o grau de esteatose (mG 1 ou MG 1 sem esteatose, mG2 ou MG 2 com esteatose graus I e II, mG 3 ou MG 3 com esteatose graus III e IV).

A função hepática foi avaliada pelos valores de bilirrubina, tempo de protrombina (TP) e AST no terceiro pós-operatório. Disfunção precoce do enxerto foi definida como $AST > 1500UI$ e $TP < 30\%$. Não funcionamento primário foi definido como óbito ou retransplante na primeira semana. Os demais órgãos foram classificados como boa função inicial. Foi avaliada a mortalidade de 30 dias entre os grupos.

Quinze enxertos apresentaram esteatose macrogoticular, 13 (27,09%) com infiltração gordurosa de até 50% (MG2) e 2 (4,16%) com mais de 50% (MG3). Trinta e três (69,75%) enxertos não apresentaram esteatose macrogoticular (MG1). A função hepática inicial foi adequada em 26 (78,78%), 10 (76,93%) e 2 (100%) pacientes, respectivamente, nos subgrupos MG1, MG2 e MG3 ($P = 0,892$). As taxas de sobrevivência de trinta dias foram de 90,90%, 100% e 100%, respectivamente, nos subgrupos MG1, MG2 e MG3 ($P = 0,606$). Vinte e seis enxertos apresentaram esteatose microgoticular: 18 (37,50%) apresentaram infiltração gordurosa de menos de 50% (mG2) e 8 (16,67%) com mais de 50% (mG3). Vinte e dois (45,83%) enxertos não apresentaram esteatose microgoticular (mG1). A função hepática inicial foi adequada em 16 (72,72%), 16 (88,88%) e 6 (75%) pacientes, respectivamente, nos subgrupos mG1, mG2 e mG3 ($P = 0,547$). As taxas de sobrevivência de trinta dias foram de 90,90%, 100% e 87,5%, respectivamente, nos subgrupos mG1, mG2 e mG3 ($P = 0,380$).

Tanto a esteatose macrogoticular como a microgoticular não influenciaram a função inicial do enxerto e não impactaram a mortalidade em 30 dias.

O autor sugere que enxertos com esteatose moderada e grave, que geralmente seriam descartados para transplante, podem ser utilizados em pacientes

selecionados sem aumento nas taxas de disfunção do enxerto e ou impacto no desfecho clínico.

3) **Berberat et al, 2006. Transplantation³³.**

Estudo observacional prospectivo do serviço de transplante de fígado da Universidade de Heidelberg na Alemanha.

Foram analisadas 59 biópsias pós reperfusão em transplantes ortotópicos de fígado de doadores falecidos ocorridos em 2004. As biópsias foram coletadas entre 30 e 45 minutos após a reperfusão e divididas em 2 fragmentos: parte para análise histológica convencional e parte para análise gênica através de extração de mRNA. Disfunção primária do enxerto foi definida como pico de AST > 1500 UI/L na primeira semana de pós-operatório. Não funcionamento primário foi estabelecido como disfunção grave do enxerto com necessidade de retransplante ou óbito na primeira semana pós transplante.

O grau de LIR foi analisado em 55 das 59 biópsias. Em 30 pacientes a LIR foi ausente (n = 5) ou leve (n = 25), enquanto o restante mostrou LIR moderada (n = 9) e grave (n = 16).

Os achados histológicos relacionados a LIR e o critério de disfunção primária do enxerto levando em consideração o valor de AST na primeira semana não mostraram correlação com o desfecho clínico dos pacientes no primeiro mês pós transplante.

Em contraste, a expressão de seis genes correlacionou-se significativamente com a necessidade de intervenções terapêuticas no primeiro mês relacionadas a complicações do enxerto (p = 0,011). Cinco destes genes relacionam-se com a fisiologia vascular endotelial (CTGF, WWP2, CD274, VEGF e FLT1).

O alta expressão de TNF α correlacionou-se com complicações graves relacionadas ao enxerto, necessitando de retransplante (p = 0,02).

O estudo sugere que a expressão de certos genes nas biópsias pós reperfusão pode prever a disfunção do enxerto.

4) Gabrielli et al, 2012. *Annals of Hepatology*³⁴.

Estudo observacional prospectivo realizado pela equipe de transplante hepático da Pontifícia Universidade Católica do Chile.

Foram realizadas biópsias pré reperfusão (durante o preparo no órgão, no back table) nos transplantes entre março de 2004 e janeiro de 2009 de doadores adultos falecidos.

Macro e micro esteatose classificadas semi-quantitativamente em leve (6-33% - grau 1), moderada (33-66% - grau 2) e intensa (>66% - grau 3).

Disfunção precoce do enxerto foi definida como AST > 1500 UI/L e tempo de protrombina > 20 segundos durante a primeira semana de pós-operatório. Não funcionamento primário foi estabelecido como disfunção grave do enxerto levando a óbito ou necessidade de retransplante (excluídas complicações vasculares).

Cinquenta e nove biópsias foram obtidas no período. Uma delas apresentou esteato-hepatite grave e o transplante foi suspenso. Foram então incluídas 58 biópsias no estudo.

Foram associadas ao aumento do índice de esteatose o IMC (> 25kg/m²) e a idade do doador (> 48 anos).

Enxertos esteatóticos foram associados a um aumento dos níveis de aminotransferases > 1500 UI/L (p = 0,001), mas não ao aumento de bilirrubina ou diminuição no tempo de protrombina.

Os dois pacientes que evoluíram com não funcionamento primário apresentavam esteatose grau 3.

Pacientes com esteatose macrogoticular apresentaram maiores índices de disfunção precoce do enxerto em relação àqueles com microgoticular (60% vs 17%), $p < 0,001$.

A sobrevida em 5 anos de enxertos não esteatóticos foi de 95%, enquanto a de enxertos com esteatose grau 3 foi de 78% ($p = 0,032$).

A sobrevida em três anos de enxertos com esteatose macrogoticular foi de 57% enquanto os com esteatose microgoticular foi de 85% e os sem esteatose foi 95% ($p = 0,026$).

O estudo mostra que o uso de enxertos esteatóticos relacionou-se com menor taxa de sobrevida em comparação com enxertos sem esteatose, porém não foi encontrada diferença na sobrevida dos pacientes quando comparado o uso de enxerto com esteatose leve, moderada ou grave.

5) Perera et al, 2013. Scandinavian Journal of Gastroenterology³⁵.

Estudo observacional prospectivo do serviço de transplante hepático do *Queen Elizabeth Hospital Birmingham*.

Foram analisadas biópsias pré e pós reperfusão de 41 transplantes (27 doadores com morte encefálica – DBD - e 14 doadores pós parada cardíaca – DCD), entre novembro de 2008 e junho de 2010. As biópsias foram separadas em dois fragmentos: um para análise histológica convencional e outra para imunohistoquímica para detecção da marcação do antígeno C4d (fragmento do complemento associado a rejeição anticorpo mediada – AMR).

Não houve aumento dos achados de esteatose nas biópsias pós reperfusão em comparação com as biópsias pré reperfusão. Também não houve diferença de

esteatose nos enxertos de doadores pós parada cardíaca em relação ao com morte encefálica.

A marcação de C4d foi exacerbada nas biópsias pós reperfusão ($p < 0,002$). Não houve diferença na marcação do C4d entre doadores DBD e DCD.

A falência do enxerto associou-se a LIR grave e a maior grau de esteatose microgoticular nas biópsias pós reperfusão, além de depleção de glicogênio nestas biópsias em relação aos enxertos com boa evolução.

A imunomarcação de C4d não pode ser definida como preditor de AMR, porém sinaliza o potencial de análise imuno-histoquímica das biópsias hepáticas pós reperfusão.

6) Ali et al, 2015. Liver transplantation³⁶.

Estudo retrospectivo do serviço de transplante hepático da Universidade de Cambridge (Reino Unido) analisando a coorte de transplantes de fevereiro de 2000 até janeiro de 2010, com seguimento dos pacientes até agosto de 2012. Foram realizados 647 transplantes neste período, sendo incluídos no estudo 476 casos nos quais foi realizada a biópsia.

Biópsias hepáticas pós reperfusão com agulha Tru-Cut foram fixadas em formol e coradas com hematoxilina e eosina para interpretação do patologista.

A LIR foi classificada em leve (poucos neutrófilos entremeados nos sinusóides sem perda de hepatócitos), moderada (necrose de alguns hepatócitos, corpos acidófilos e infiltração neutrofílica nos sinusóides) e grave (necrose coagulativa zonal ou confluyente de hepatócitos e conglomerados neutrofílico nos sinusóides).

A esteatose macrogoticular foi classificada como ausente (<5%), leve / grau 1 (5-33%), moderada / grau 2 (33-66%) e grave / grau 3 (>66%).

Não funcionamento primário foi definido como disfunção do enxerto levando a retransplante ou morte em até 14 dias (excluídas complicações vasculares e trombose).

Disfunção precoce do enxerto foi entendida como a presença de um ou mais dos seguintes achados até o sétimo dia de transplante: bilirrubina total > 10mg/dL, RNI > 1,6 ou ALT > 2000 u/L.

Quanto a LIR, os espécimes foram classificados em 4 grupos: ausente (10,5%), leve (58,28%), moderado (26,1%) e grave (4,6%).

Os fatores associados à gravidade da LIR foram maior idade do doador, doador pós parada cardíaca, tempo prolongado de isquemia fria e maior grau de esteatose na biópsia pós reperfusão.

LIR grave na biópsia pós reperfusão associou-se à hipercalemia e arritmia no pós-operatório.

Houve também aumento da incidência de não funcionamento primário em pacientes com LIR grave (10% dos pacientes com LIR evoluíram com não funcionamento primário do enxerto). A taxa de retransplante em 90 dias no grupo de LIR grave foi superior aos demais grupos.

Disfunção precoce do enxerto (DPE) também foi associada à gravidade da LIR, sendo que mais da metade dos pacientes com LIR grave evoluíram com essa condição.

Não houve relação da gravidade da LIR com a ocorrência de rejeição.

LIR grave interferiu na sobrevida, sendo que 27,3% dos enxertos neste grupo foram perdidos nos primeiros 90 dias. A sobrevida em 1 ano destes casos foi de 54,5% ($p = 0,003$).

O grau de esteatose não mostrou relação com o tempo de internação, ocorrência de não funcionamento primário, retransplante ou mortalidade.

As únicas variáveis associadas a menor sobrevida do enxerto em 1 ano foram a presença de LIR grave nas biópsias pós reperfusão e valores de ALT > 2000UI/L nos primeiros 7 dias.

O trabalho indica que a presença de LIR na biópsia pós reperfusão é um preditor importante de desfecho desfavorável nos transplantes, com perda de quase 50% dos enxertos em 1 ano.

7) Ricca et al, 2015. Transplantation³⁷.

Estudo observacional prospectivo multicêntrico, realizado entre abril de 2010 e de. Tem como objetivo avaliar uma medida protetiva contra a LIR chamada pós condicionamento isquêmico (IPo), que consiste em curtos ciclos de clameamento arterial após a reperfusão do órgão (3 ciclos de 1 minutos de clameamento da artéria hepática com 1 minuto de intervalo entre eles). O objetivo foi comparar dois grupos (com IPo e sem IPo) em relação aos valores de ALT nos 10 primeiros dias de pós-operatório, ocorrência de disfunção precoce do enxerto e severidade da LIR nas biópsias pós reperfusão.

LIR foi definida como a presença de infiltrado inflamatório e necrose hepatocelular, sendo graduada em ausente, leve, moderada ou grave.

As biópsias também foram avaliadas quanto a presença de esteatose, divididas em macrogoticular e microgoticular, bem como pela intensidade: ausente, leve (<30%), moderada ($\geq 30\%$) e grave ($\geq 60\%$).

O número de pacientes incluídos no estudo foi de 100, sendo que 50 receberam IPo. Os fatores associados a maiores valores de AST nos primeiros 7 dias de pós-operatório foram maior duração da isquemia fria ($p = 0,007$), o grau de esteatose microgoticular ($p = 0,004$) e macrogoticular ($p = 0,02$) e a presença de LIR grave ($p = 0,02$).

Os fatores associados a ocorrência de disfunção precoce do enxerto foram tempo prolongado de isquemia fria ($p = 0,03$) e a presença de LIR grave ($p = 0,002$).

O tempo de isquemia quente foi o fator associado a gravidade da LIR ($p = 0,008$) sendo a realização do IPO confirmado como fator protetor contra a ocorrência de LIR grave ($p = 0,008$).

O estudo enfatiza a influência da LIR como marcadora de disfunção do enxerto, propondo uma alternativa para reduzir sua ocorrência.

8) Zanchet et al, 2016. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva³⁸.

Estudo retrospectivo realizado pelo grupo de transplante hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre 1996 e 2008, com objetivo de avaliar o impacto das alterações histológicas das biópsias pós reperfusão no primeiro ano pós transplante, principalmente sobrevida e disfunção do enxerto.

As biópsias foram feitas em cunha na borda hepática após a reperfusão do enxerto, antes do fechamento da cavidade abdominal.

A definição utilizada de não funcionamento primário foi tempo de evolução de até 10 dias, AST ≥ 5000 UI/L e mais um dos seguintes critérios: RNI $\geq 3,0$ ou acidose ($\text{pH} \leq 7,3$ ou lactato ≥ 2 vezes o normal), além da necessidade de retransplante ou óbito devido a disfunção do enxerto.

Os demais casos de disfunção do enxerto que não evoluíram com óbito ou necessidade de retransplante foram classificados com disfunção leve (AST ou ALT acima de 2000UI/L na primeira semana) ou disfunção grave (AST ou ALT acima de 2000 UI/L e RNI $\geq 2,5$ na primeira semana).

Dos 377 transplantes no período de 1996 a 2008, 164 foram selecionados para o estudo.

A única variável com relação significativa com disfunção do enxerto foi necrose hepática. A esteatose hepática apresentou tendência a aumentar a disfunção do enxerto, mas sem significância estatística.

Quanto ao não funcionamento primário, verificou-se aumento no grupo com esteatose moderada, infiltrado monomorfonuclear e necrose em grau moderado.

A mortalidade teve relação significativa com a esteatose, o infiltrado monomorfonuclear e a necrose celular, com aumento dos índices conforme piora destas lesões histológicas.

9) Reigada et al, 2017. Transplantation Proceedings³⁹.

Estudo retrospectivo do serviço de transplante hepático da Universidade Estadual de Campinas que analisou os transplantes realizados entre 2010 e 2014 comparando a associação de soluções de preservação na captação do órgão no desfecho dos enxertos, levando em consideração a lesão de preservação nas biópsias pós reperfusão e a mortalidade. Foram analisados 231 transplantes.

O grau de lesão de preservação nas biópsias pós reperfusão levou em consideração os achados histológicos de esteatose, balonização e retração citoplasmática, necrose e hemorragia, sendo classificado em graus I (mínimo), II (leve), III (moderado) e IV (grave).

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: com associação de soluções de preservação, sendo UW (University of Wisconsin) na cânula portal e HTK (histidine-tryptophan-ketoglutarate) na cânula da aorta, e o grupo sem associação de solução de preservação - apenas HTK ou IGL-1 (Institut Georges Lopez-1) em toda perfusão. A associação ou não de soluções de preservação não influenciou na mortalidade.

A mortalidade dos pacientes com lesão de preservação graus III e IV foi maior do que naqueles com graus I e II ($p < 0,008$).

O tempo de isquemia fria > 8 horas aumentou em duas vezes o risco de lesão de preservação graus II, III e IV.

10) Mansour et al, 2019. Indian Journal of Public Health Research and Development⁴⁰.

Estudo observacional prospectivo da equipe de transplante hepático da Universidade do Cairo, entre janeiro de 2017 e setembro de 2018, com objetivo de avaliar o papel das biópsias pós-reperfusão na predição da disfunção precoce do enxerto (DPE) em transplantes intervivos.

DPE foi definida como a presença de pelo menos um dos seguintes critérios nos primeiros 7 dias de pós-operatório: bilirrubina sérica > 10mg/dL, ALT > 2000 UI/L ou RNI > 1,6 excluídas complicações vasculares.

A LIR foi classificada em ausente, leve, moderada ou grave conforme os critérios histológicos das biópsias quanto a presença de infiltrado neutrofílico, perda de hepatócitos e necrose.

Foram analisados 49 transplantes de doadores adultos intervivos, sendo que, os pacientes foram divididos em dois grupos: sem LIR (71,4%) e com lesão de preservação (28,6%). O grupo “sem LIR” englobou os pacientes com LIR ausente ou leve nas biópsias e o grupo “com LIR” correspondeu àqueles com LIR moderada ou grave.

Dos 49 pacientes, 12 apresentaram DPE. Naqueles com LIR observou-se um aumento significativo nos níveis de bilirrubina total sérica, ALT e RNI nos dias 5, 7 e 30 pós-operatório ($p < 0,05$) em comparação com aqueles sem LIR. A DPE foi significativamente associada LIR nas biópsias, com 50% do grupo com LIR grave atendendo aos critérios bioquímicos e hematológicos para DPE nos primeiros 7 dias. Especificamente, 7 de 14 pacientes com lesão de preservação apresentaram DPE, em comparação com cinco de 35 pacientes sem lesão de preservação que também desenvolveram DPE.

O trabalho demonstrou que LIR classificadas como moderada ou grave nas biópsias pós reperfusão associaram-se com a ocorrência de DPE.

Outras alterações não relacionadas a LIR, como grau de esteatose, colestase, hemorragia e balonização, não tiveram um efeito significativo no resultado do enxerto.

11) Hirao et al, 2021. Hepatology⁴¹.

Estudo retrospectivo do grupo de transplante de fígado da Universidade da Califórnia com objetivo a analisar a deposição de colágeno nos enxertos e sua relação com disfunção do enxerto e LIR em uma coorte de pacientes transplantados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2018.

Foram analisadas 466 biópsias pós reperfusão para avaliação de presença de LIR (histologia convencional corada com hematoxilina e eosina) e 194 biópsias para detecção de colágeno através da coloração com *Sirius Red*.

As biópsias preparadas para *Sirius Red* foram analisadas conforme a porcentagem de área corada "*Sirius Red Area – SRA*" (0-5%, 5-10%, 10-15%, 15-20% e >20%).

A LIR foi também classificada em ausente, leve, moderada ou grave.

As biópsias foram obtidas por agulha de Tru-Cut no lobo hepático esquerdo após reperfusão e antes do fechamento da parede abdominal.

A disfunção precoce do enxerto foi definida como a presença de um ou mais destes fatores dentro dos primeiros 7 dias após o transplante: bilirrubina sérica > 10mg/dL, AST ou ALT > 2000 UI/L, RNI $\geq 1,6$.

A SRA mostrou correlação com a incidência de DPE quando $\geq 15\%$ ($p = 0,025$), bem como com maiores picos de transaminases no pós-operatório.

Os fatores identificados como preditivos para DPE foram altas SRA ($\geq 15\%$), maior tempo de isquemia fria e esteatose macrogoticular $\geq 30\%$.

O grupo com SRA $\geq 15\%$ relacionaram-se com presença de LIR grave nas biópsias pós reperfusão.

O trabalho propõe que a presença oculta de colágeno nos enxertos seja um dos mecanismos da LIR grave, que em última instancia leva a disfunção e perda do enxerto. A detecção de SRA parece um método aceitável para identificação de colágeno oculto nos enxertos e amplia o horizonte de possíveis ferramentas preditoras de disfunção do enxerto.

O *BARD SCORE* (escore para doença hepática gordurosa não alcoólica, que leva em consideração os valores de AST e ALT bem como a presença de diabetes e o $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$) também foi analisado como preditor de LIR e DPE. *BARD* elevado associou-se a LIR grave, DPE e maiores picos de transaminases. Este escore mostrou-se como uma preditor não invasivo da função do enxerto.

12) Funes Valenzuela et al, 2022. J Clin Exp Hepatol⁴².

Estudo retrospectivo do serviço de transplante hepático da Universidade Rio Hortega (Espanha) com objetivo determinar a correlação entre a gravidade da LIR em biópsias pós-reperfusão e a sobrevida geral do enxerto e do paciente, além de identificar fatores nas biópsias que fossem capazes de predizer piores resultados para enxerto. O período analisado foi de novembro de 2001 a maio de 2014.

As biópsias foram realizadas na borda hepática, em cunha, após a reperfusão e antes do fechamento abdominal. Foram fixadas em formol e coradas com hematoxilina e eosina para avaliação do patologista.

A boa função inicial do enxerto foi definida como pico de AST $< 1500 \text{ UI/L}$ ou ALT $< 1000 \text{ UI/L}$ e tempo de protrombina < 25 segundos na primeira semana após o transplante. Disfunção precoce do enxerto (DPE) foi caracterizada como uma das seguintes condições durante a primeira semana: bilirrubina $> 10\text{mg/dL}$, RNI $> 1,6$ ou ALT $> 2000 \text{ UI/L}$. O não funcionamento primário (NFP) foi interpretado como

disfunção do enxerto necessitando de retransplante urgente ou óbito na primeira semana de transplante, excluindo-se complicações vasculares.

Foram analisados 280 transplantes hepáticos, sendo que a avaliação histopatológica da gravidade da LIR foi categorizada em: sem LIR (96 = 34,3%), LIR leve (65 = 23,2%), LIR moderada (10 = 3,6%) e LIR grave (18 = 6,4%). As taxas de incidência de boa função inicial do enxerto, NFP e DPE foram de 62,8%, 3,9% e 19,4%, respectivamente.

A LIR grave foi associada a uma menor incidência de boa função inicial do enxerto ($p = 0,03$) e os pacientes com LIR grave tenderam a ter uma maior incidência de DPE (33,2% vs. 18,6%, $p = 0,23$), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. O tempo de isquemia fria foi um preditor independente de LIR grave na análise multivariada.

Um tempo de sobrevida global significativamente menor foi demonstrado em pacientes com IRI grave em PRB do que naqueles com IRI não grave na análise de Kaplan-Meier ($P = 0,04$). Isso também foi demonstrado na sobrevida do enxerto, sendo que pacientes com IRI grave tiveram uma pior sobrevida do enxerto na análise de Kaplan-Meier ($P = 0,025$).

A presença de esteatose na biópsia pós reperfusão foi associada à disfunção do enxerto, com pacientes apresentando mais de 6% de esteatose exibindo uma associação significativa com DPE ($p = 0,024$) e menor probabilidade de boa função inicial do enxerto ($p = 0,01$). Nenhuma associação foi encontrada com NFP.

A congestão vascular na biópsia pós reperfusão foi significativamente associada ao desenvolvimento de DPE ($p = 0,001$) e menor probabilidade de boa função inicial do enxerto ($p = 0,004$). Nem a presença de fibrose periportal nem o grau de necrose foram associados à piora da função do enxerto após o transplante de fígado.

Pacientes com LIR grave tiveram um pico de ALT mais alto durante a primeira semana após o transplante de fígado, com picos médios de ALT de 1308 U/l para IRI grave, 1043 U/l para IRI moderada, 850 U/l para IRI leve e 604,6 U/l para

ausência de IRI ($p = 0,002$). Onze pacientes com NFP foram identificados: um com LIR grave e dez com LIR não grave (3,8% vs. 5,6%, respectivamente), sem diferenças significativas na incidência de NFP ($p = 0,52$).

13) Shin et al, 2023. Transplantation Proceedings⁴³.

Estudo retrospectivo do serviço de transplante hepático da Universidade de Dalhousie (Canadá) analisou 132 transplantes, entre abril de 2015 a março de 2020, com objetivo de comparar variáveis do doador, a função hepática pós-operatória e o grau de lesão de preservação nas biópsias pré e pós-reperfusão com a ocorrência de disfunção precoce do enxerto (DPE), complicações pós-transplante e mortalidade em 30 dias.

A disfunção precoce do enxerto foi definida como a presença de um destes critérios na primeira semana de pós-operatório: ALT ou AST > 2000 UI/L, bilirrubina > 10 mg/dL ou RNI $> 1,6$.

A biópsia foi obtida após a reperfusão do enxerto, antes do fechamento do abdome. Foram avaliadas com a LIR e esteatose.

A DPE foi observada em 26,5% dos pacientes, e 7,6% dos pacientes morreram dentro de 30 dias após o transplante. Os receptores eram mais propensos a apresentar DPE ao receberem enxertos de doadores após morte circulatória ($p = 0,04$), com um índice de risco do doador (DRI) > 2 ($p = 0,006$), lesão isquêmica na biópsia pós reperfusão ($p = 0,02$) e maior tempo de isquemia quente secundária ($p < 0,05$).

A esteatose hepática nas biópsias pós reperfusão não se relacionou o desfecho do enxerto.

A presença de lesão de preservação na biópsia pós reperfusão foi associada tanto à DPE ($p = 0,019$) quanto à ocorrência de complicações graves ($p = 0,034$).

O autor propõe um escore não invasivo como preditor de disfunção do enxerto (*Galalopez score*), que leva em consideração o *De Rits Ratio* ($DRR = AST:AST$), bilirrubina total e o *Donor Risk Index* (*DRI*). Este índice relacionou-se significativamente com a ocorrência de DPE e mortalidade em 30 dias.

A tabela a seguir sumariza os principais achados dos trabalhos analisados:

Tabela 1: principais resultados dos trabalhos analisados

Título	Autor / ano	Resultados Principais
Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury.	Kakizoe et al, 1990	Neste estudo, não foi possível prever a função do órgão após o TH através do exame microscópico de amostras de biópsia.
Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation.	Afonso et al, 2004	Enxertos esteatóticos, incluindo aqueles com infiltração gordurosa significativa, não devem ser rotineiramente descartados devido à função inicial aceitável e aos desfechos de sobrevivência.
Differentially expressed genes in postperfusion biopsies predict early graft dysfunction after liver transplantation	Berberat et al, 2006	A análise quantitativa da expressão gênica em biópsias pós-reperfusão pode ser uma ferramenta valiosa para identificar prospectivamente pacientes em risco de disfunção clínica precoce do enxerto após o TH.
Steatotic livers. Can we use them in OLTX? Outcome data from a prospective baseline liver biopsy study.	Gabrielli et al, 2012	A esteatose macrogoticular foi associada a um desfecho desfavorável nesta série, e concluiu-se que uma biópsia protocolar em bancada seria útil para identificar enxertos com risco aumentado.
Influence of preformed donor-specific antibodies and C4d on early liver allograft function.	Perera et al, 2013	A LIR nas biópsias pós-reperfusão mostrou-se marcadora de desfecho desfavorável.
Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes.	Ali et al, 2015	LIR grave na biópsia pós-reperfusão e a ALT máxima foram significativamente associadas à menor sobrevivência do enxerto em 1 ano.

Ischemic postconditioning of the liver graft in adult liver transplantation. Transplantation.	Ricca et al, 2015	Os fatores independentemente associados à DPE foram a isquemia fria prolongada ($p = 0,03$) e a presença de LIR grave ($p = 0,002$).
Post-reperfusion liver biopsy and its value in predicting mortality and graft dysfunction after liver transplantation.	Zanchet et al, 2016	As variáveis associadas ao aumento da mortalidade foram: esteatose ($p=0,02209$), infiltrado monomorfonuclear ($p=0,03935$) e necrose ($p<0,00001$). A não-funcionamento primário mostrou associação significativa ($p<0,05$) com a necrose, esteatose e o infiltrado monomorfonuclear.
Association Safety of Liver Preservation Solutions at the State University of Campinas From 2010 to 2014	Reigada et al, 2017	A mortalidade dos pacientes com lesão de preservação graus III e IV foi maior do que naqueles com graus I e II ($p < 0,008$).
The role of time zero liver biopsies following graft reperfusion in prediction of early graft dysfunction in living donor liver transplantation.	Mansour et al, 2019	Nos casos com LIR observou-se um aumento significativo nos níveis de bilirrubina total sérica, ALT e RNI nos dias 5, 7 e 30 pós-operatório ($p < 0,05$). A DPE foi significativamente associada LIR nas biópsias,
Donor hepatic occult collagen deposition predisposes to peritransplant stress and impacts human liver transplantation.	Hirao et al, 2021	Os fígados com altos índices de colágeno sofreram mais LIR nas biópsias pós reperusão e apresentaram maior incidência de DPE em comparação com aqueles com baixo marcador de colágeno ($p < 0,05$).
Postreperfusion liver biopsy as predictor of early graft dysfunction and survival after orthotopic liver transplantation.	Fuentes-Valenzuela et al, 2022	Pacientes com IRI grave apresentam pior sobrevida do enxerto. Achados histopatológicos podem ser úteis para identificar pacientes com alto risco de piores desfechos após TH.
Predicting early graft dysfunction and mortality	Shin et al, 2023	A presença de lesão de preservação na biópsia

after liver transplant using the De Ritis ratio.		pós reperfusão foi associada tanto à DPE ($p = 0,019$) quanto à ocorrência de complicações graves ($p = 0,034$).
--	--	--

Discussão

A análise dos estudos sobre biópsias hepáticas pré e pós-reperfusão revela uma gama de achados que elucidam a complexa interação entre a histologia do enxerto e os desfechos clínicos dos pacientes submetidos ao transplante hepático.

O estudo de Kakizoe et al. (1990)³¹ estabeleceu uma base significativa ao mostrar que as biópsias pós-reperfusão frequentemente apresentavam uma série de achados patológicos, como necrose e inflamação, que se correlacionavam com a disfunção do enxerto.

Afonso et al. (2004)³² contribuíram ao campo ao demonstrar que a esteatose hepática, tanto macrogoticular quanto microgoticular, não compromete necessariamente a função inicial do enxerto ou as taxas de sobrevida. Esses achados desafiaram a prática comum de descartar enxertos esteatóticos, enfatizando a necessidade de uma avaliação mais cuidadosa antes de decidir sobre a utilização desses órgãos.

Berberat et al. (2006)³³ avançaram na compreensão molecular ao correlacionar a expressão de genes inflamatórios específicos nas biópsias pós-reperfusão com complicações clínicas. A alta expressão de genes como o TNF- α foi associada a graves complicações, incluindo a necessidade de retransplante, destacando a importância das análises moleculares como ferramentas preditivas valiosas.

Gabrielli et al. (2012)³⁴ focaram na esteatose e identificaram que a esteatose macrogoticular estava associada a desfechos desfavoráveis, enquanto a esteatose microgoticular não demonstrou o mesmo impacto negativo. A correlação entre a idade do doador e o IMC com a presença de esteatose reforça a importância de considerar essas variáveis ao avaliar a qualidade do enxerto.

O estudo de Perera et al. (2013)³⁵ acrescentou à discussão ao identificar que a lesão de preservação grave, evidenciada por pior esteatose microgoticular e depleção de glicogênio, estava associada a desfechos desfavoráveis. Esses achados destacam a importância da avaliação histológica detalhada das biópsias pós-reperfusão para prever complicações precoces do enxerto.

Ali et al. (2015)³⁶ expandiram a análise ao correlacionar a gravidade da lesão por isquemia-reperfusão (LIR) com desfechos clínicos a longo prazo. A LIR grave foi significativamente associada a hipercalemia de reperfusão, arritmias e uma maior incidência de falha primária do enxerto (NFP). Esses achados sugerem que a severidade da LIR pode servir como um preditor robusto para a função do enxerto.

Ricca et al. (2015)³⁷ investigaram os efeitos do pós-condicionamento isquêmico (IPo) e encontraram que ele pode reduzir a gravidade da LIR e melhorar a função do enxerto. A correlação entre a gravidade da LIR, esteatose e picos de AST confirma a complexidade da resposta do enxerto à reperfusão e a necessidade de estratégias como o PCI para mitigar danos.

Zanchet et al. (2016)³⁸ confirmaram que características histológicas como infiltração monomorfonuclear e necrose moderada nas biópsias pós-reperfusão estão associadas a uma maior mortalidade e incidência de NFP. Estes achados são críticos para o manejo pós-operatório dos pacientes, permitindo uma intervenção mais precoce e direcionada.

O estudo de Reigada et al. (2017)³⁹ destacou a influência das soluções de preservação e do tempo de isquemia fria na lesão de preservação e sobrevivência dos pacientes. A análise de regressão demonstrou que a isquemia fria prolongada é um fator de risco significativo para lesões de preservação graves, sublinhando a necessidade de otimização dos protocolos de preservação.

Mansour et al. (2019)⁴⁰ investigaram doadores vivos e encontraram que a LIR nas biópsias pós-reperfusão está fortemente associada à disfunção precoce do enxerto (DPE). Esses achados reforçam a relevância das biópsias pós-reperfusão como ferramentas diagnósticas cruciais para prever desfechos em transplantes de doadores vivos.

Hirao et al. (2021)⁴¹ identificaram que a presença de colágeno nas biópsias pré-reperfusão, medida pelo marcador Sirius Red, está associada a uma maior incidência de LIR e DPE, sugerindo que a fibrose oculta pode ser um fator de risco significativo para a disfunção do enxerto.

Finalmente, Funes Valenzuela et al. (2022)⁴² e Shin et al. (2023)⁴³ reforçaram a importância da avaliação histopatológica detalhada das biópsias pós-reperfusão. Ambos os estudos corroboraram que a gravidade da LIR está associada a piores desfechos do enxerto e do paciente, destacando a necessidade de intervenções precoces e estratégias de manejo específicas para melhorar os resultados dos transplantes hepáticos.

Esses estudos, em conjunto, sublinham a complexidade da avaliação e manejo dos enxertos hepáticos. As biópsias pré e pós-reperfusão fornecem informações críticas que podem orientar a prática clínica e melhorar os desfechos dos pacientes. A integração de análises histológicas, moleculares e clínicas é fundamental para avançar na predição e manejo das complicações pós-transplante, contribuindo para a melhoria contínua dos resultados no transplante hepático.

Com a crescente demanda por órgãos faz-se necessário identificar fatores capazes de prever a funcionalidade dos enxertos após o implante. Atualmente dispomos de poucos métodos objetivos de avaliação dos doadores capazes de prever o funcionamento do enxerto.

O conjunto de trabalhos analisados nessa revisão destaca o importante potencial das biópsias intraoperatórias como ferramentas assistências na melhoria do cuidado com o paciente transplantado.

Conclusões

A combinação de avaliações histológicas, análises genéticas e moleculares, juntamente com a consideração de fatores de risco clínicos, oferece uma abordagem robusta para prever e melhorar os desfechos do transplante hepático. A identificação precoce de enxertos de alto risco, utilizando biópsias intraoperatórias, pode permitir intervenções terapêuticas oportunas e, potencialmente, melhorar significativamente as taxas de sobrevivência do enxerto e do paciente. A integração dessas abordagens multidimensionais é essencial para otimizar os resultados do transplante hepático e reduzir a incidência de disfunção e falência do enxerto. Consideramos, portanto, adequada a elaboração de um protocolo assistencial de utilização das biópsias pré e pós-reperfusão para guiar condutas pós-operatórias de cirurgias realizadas no serviço de transplante hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

Referências

1. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and contraindications for liver transplantation. *Int J Hepatol*. 2011;2011:121862. doi: 10.4061/2011/121862. Epub 2011 Oct 5. PMID: 22007310; PMCID: PMC3189562.
2. Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):749-62. doi: 10.1053/gast.2001.22583. PMID: 11179248.
3. Tabrizian, P.; Holzner, M.L.; Mehta, N.; Halazun, K.; Agopian, V.G.; Yao, F.; Busuttil, R.W.; Roberts, J.; Emond, J.C.; Samstein, B.; et al. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2022, 157, 779–788
4. Kwong, A.J.; Ebel, N.H.; Kim, W.R.; Lake, J.R.; Smith, J.M.; Schladt, D.P.; Skeans, M.A.; Foutz, J.; Gauntt, K.; Cafarella, M.; et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am. J. Transpl*. 2022, 22 (Suppl. 2), 204–309
5. Battistella S, Grasso M, Catanzaro E, D’Arcangelo F, Corrà G, Germani G, Senzolo M, Zanetto A, Ferrarese A, Gambato M, et al. Evolution of Liver Transplantation Indications: Expanding Horizons. *Medicina*. 2024; 60(3):412. <https://doi.org/10.3390/medicina60030412>
6. Freitas ACT de, Itikawa WM, Kurogi AS, Stadnik LG, Parolin MB, Coelho JCU. The impact of the model for end-stage liver disease (MELD) on liver transplantation in one center in Brazil. *Arq Gastroenterol [Internet]*. 2010Jul;47(3):233–7. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000300004>
7. Nandhakumar A, McCluskey SA, Srinivas C, Chandy TT. Liver transplantation: Advances and perioperative care. *Indian J Anaesth*. 2012 Jul;56(4):326-35. doi: 10.4103/0019-5049.100812. PMID: 23087453; PMCID: PMC3469909.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 30 out 2009 [citado em 17 ago 2024]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html.
9. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XXX Nº 4. 2023. Disponível em: <http://www.abto.org.br>
10. Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet*. 1979;2:1033–6
11. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659–767
12. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1985;5:349–56
13. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man – I, Observations on technique and organization in five cases. *BMJ*. 1968;4:535–40.
14. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena Cava. *Ann Surg*. 1989;210:649–52.
15. Salizzoni M, Andorno E, Bossuto E, et al. Piggyback techniques versus classical technique in orthotopic liver transplantation: a review of 75 cases. *Transplant Proc*. 1994;26:3552 // Figueras J, Sabaté A, Fabregat J, et al. Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: a comparative study. *Transplant Proc*. 1993;25:2588–9

16. Jovine E, Mazziotti A, Grazzi GL, et al. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int.* 1997;10:109–12
17. Lladó L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2004;6(2):69-75. doi: 10.1080/13651820310020756. PMID: 18333053; PMCID: PMC2020659
18. Hwang HP, Kim JM, Shin S, Ahn HJ, Lee S, Joo DJ, Han SY, Haam SJ, Hwang JK, Yu HC. Organ procurement in a deceased donor. *Korean J Transplant.* 2020 Sep 30;34(3):134-150. doi: 10.4285/kjt.2020.34.3.134. PMID: 35769061; PMCID: PMC9186815
19. Yu YY, Ji J, Zhou GW, Shen BY, Chen H, Yan JQ, Peng CH, Li HW. Liver biopsy in evaluation of complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(11):1678-81.
20. Bilzer M, Gerbes AL. Preservation injury of the liver: mechanisms and novel therapeutic strategies. *J Hepatol.* 2000;32:508–515. doi: 10.1016/S0168-8278(00)80404-3
21. Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernández-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol.* 1999; 31(5): 921-7
22. Leitao RMC, Mies S, Bedricow CL, Masarollo P, Fernandes AONG, Shingai T, et al. Post-revascularization biopsy in liver transplantation (Tx). *Hepatology.* 1995 Oct;22(4):1358-1358. Independence Square West Curtis Center, Ste 300, Philadelphia, PA 19106-3399: WB Saunders Co.
23. Gayotto LCC, Leitão RMC. Patologia do fígado transplantado. In: Gayotto LCC, Alves VAF. *Doenças do fígado e vias biliares.* São Paulo – Editora Atheneu, 2001

24. Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. Role of microvasculatory derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury. *J Surg Res.* 1996(a); 60(1): 49-54.
25. Hudcova J, Scopa C, Rashid J, Waqas A, Ruthazer R, Schumann R. Effect of early allograft dysfunction on outcomes following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2017;31(2).
26. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943-9.
27. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993;55(4):807-13.
28. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov> (acessado em 20/05/2023).
29. Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR database analysis. *Am J Transplant.* 2007;7(4):1003-9.
30. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Dumronggittigule W, Xia V, Kaldas FM, et al. Evaluation of early allograft function using the liver graft assessment following transplantation risk score model. *JAMA Surg.* 2018;153(5):436-44.
31. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology.* 1990;11(6):932-41. doi: 10.1002/hep.1840110605. PMID: 2365291; PMCID: PMC3022473.

32. R.C Afonso, W.A Saad, O.M Parra, R Leitão, B.H Ferraz-Neto. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(4):909-11. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.03.099.
33. Berberat PO, Friess H, Schmied B, Kremer M, Gragert S, Flechtenmacher C, et al. Differentially expressed genes in postperfusion biopsies predict early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation*. 2006;82(5):699-704. doi: 10.1097/01.tp.0000233377.14174.93. PMID: 16969295.
34. Gabrielli M, Moisan F, Vidal M, Duarte I, Jiménez M, Izquierdo G, et al. Steatotic livers. Can we use them in OLTx? Outcome data from a prospective baseline liver biopsy study. *Ann Hepatol*. 2012;11(6):891-8. PMID: 23109453.
35. Perera M, Silva M, Murphy N, Briggs D, Mirza D, Neil D. Influence of preformed donor-specific antibodies and C4d on early liver allograft function. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(12):1444-1451. doi: 10.3109/00365521.2013.845795.
36. Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison ME, et al. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transpl*. 2015;21(4):487-99. doi: 10.1002/lt.24072. PMID: 25545865.
37. Ricca L, Lemoine A, Cauchy F, Hamelin J, Sebah M, Esposti DD, Salloum C, Vibert E, Balducci G, Azoulay D. Ischemic Postconditioning of the Liver Graft in Adult Liver Transplantation. *Transplantation*. 2015 Aug;99(8):1633-43. doi: 10.1097/TP.0000000000000685. PMID: 25856406.
38. Zanchet MV, Silva LL, Matias JE, Coelho JC. Post-reperfusion liver biopsy and its value in predicting mortality and graft dysfunction after liver transplantation. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Jul-Sep;29(3):189-193. doi: 10.1590/0102-6720201600030014. PMID: 27759784; PMCID: PMC5074672.

39. Reigada CHP, de Ataíde EC, Mattosinho TDAP, Costa LBE, Escanhoela CA, Boin IFSF. Association Safety of Liver Preservation Solutions at the State University of Campinas From 2010 to 2014. *Transplant Proc.* 2017 May;49(4):761-764. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.058. PMID: 28457390.
40. Mansour DA, Elewa A, Zayed NA, Mounir BI, Seleem ME, Elshazly MA, et al. The role of time zero liver biopsies following graft reperfusion in prediction of early graft dysfunction in living donor liver transplantation. *Indian J Public Health Res Dev.* 2019;10(11):3354-3360.
41. Hirao H, Ito T, Kadono K, Kojima H, Naini BV, Nakamura K, et al. Donor hepatic occult collagen deposition predisposes to peritransplant stress and impacts human liver transplantation. *Hepatology.* 2021;74(5):2759-2773. doi: 10.1002/hep.32030. PMID: 34170562; PMCID: PMC9291051.
42. Fuentes-Valenzuela E, Tejedor-Tejada J, García-Pajares F, Rubiales BM, Nájera-Muñoz R, Maroto-Martín C, et al. Postreperfusion liver biopsy as predictor of early graft dysfunction and survival after orthotopic liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(4):1133-1141. doi: 10.1016/j.jceh.2021.12.015. PMID: 35814514; PMCID: PMC9257905.
43. Shin EM, Westhaver L, Nersesian S, Boudreau JE, Gala-Lopez BL. Predicting early graft dysfunction and mortality after liver transplant using the De Ritis ratio. *Transplant Proc.* 2023;55(3):586-596. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.02.052.

Anexo: Proposta de protocolo assistencial

Protocolo de Utilização de Biópsias Hepáticas Pré e Pós Reperfusão no Transplante de Fígado do Hospital de Clínicas da UNICAMP

Introdução

Este protocolo visa padronizar a coleta e análise de biópsias hepáticas realizadas antes e após a reperfusão no transplante de fígado de doadores falecidos. As biópsias são ferramentas úteis para avaliar o estado do fígado e prever possíveis complicações pós-transplante.

Indicações

- Avaliação da qualidade do enxerto hepático.
- Identificação de alterações histopatológicas que possam impactar o prognóstico do transplante, principalmente esteatose e lesão de preservação.

Procedimento de Coleta de Biópsia Pré-Reperfusão

- Realizar a biópsia após o término do preparo do órgão, na mesa auxiliar (back table), com o fígado na solução de preservação e gelo.
- Identificar um local apropriado no fígado para a biópsia, evitando áreas de necrose visível ou lesões pré-existentes. Com a tesoura realizar uma biópsia em cunha de 1,5x1,5cm na borda do lobo hepático esquerdo.
- Colocar a amostra imediatamente em formol a 10% para fixação.
- Rotular o recipiente com a amostra, incluindo informações do paciente, data e hora da coleta.
- Enviar a amostra ao laboratório de patologia para análise histopatológica.

Procedimento de Coleta de Biópsia Pós-Reperfusão

- Realizar a biópsia 30-60 minutos após a reperfusão do fígado no receptor, antes do fechamento da cavidade abdominal.
- Selecionar um local no fígado transplantado que seja representativo do estado geral do órgão, de preferência na borda do lobo esquerdo pela facilidade de cauterização.
- Realizar a biópsia em cunha de 1,5x1,5cm e cauterizar o parênquima.
- Colocar a amostra imediatamente em formol a 10% para fixação.
- Rotular o recipiente com a amostra, incluindo informações do paciente, data e hora da coleta.
- Enviar a amostra ao laboratório de patologia para análise histopatológica.

Análise Histopatológica

- As amostras de biópsia serão avaliadas por patologistas experientes em transplantes hepáticos.
- Critérios de avaliação incluem esteatose, necrose, infiltrado inflamatório, entre outros achados histopatológicos relevantes.
- A liberação dos laudos deve ocorrer o quanto antes, visto que a disfunção primária do enxerto ocorre nos primeiros dias após o transplante.
- Para resultados que necessitem resultados imediatos, como na dúvida de utilização de enxertos esteatóticos, poderemos lançar mão do processamento ultrarrápido do espécime (biópsia tic-tac), com liberação de resultados em até 4 horas.

Proposta de utilização dos resultados

- O técnico de patologia e o patologista especialista, que permanecem de sobreaviso, devem ser acionados caso necessária biópsia de congelação.
- Biópsia pré reperfusão: realizar biópsia de congelação ou de processamento ultrarrápido em casos de análise macroscópica do fígado sugestiva de esteatose severa.
- Enxertos com esteatose grave (>66%) devem ter o uso ponderado a depender da urgência do transplante.

- Biópsia pós reperfusão: os enxertos com lesão de preservação graus 3 e 4 devem ser monitorizados de maneira rigorosa devido ao risco aumentado de disfunção do enxerto. As biópsias com estes graus de lesão de preservação podem ser utilizadas como critério adicional na decisão de indicação de novo transplante.

A implementação deste protocolo pode melhorar a avaliação da viabilidade do enxerto hepático e prever possíveis complicações pós-transplante.

O uso de biópsias hepáticas pré e pós reperfusão deve ser integrado ao manejo clínico dos pacientes transplantados para otimizar os resultados.

Este protocolo deve ser revisado e atualizado periodicamente com base em novos conhecimentos e avanços na área de transplante hepático.

Este protocolo visa garantir uma abordagem consistente e baseada em evidências para a utilização de biópsias hepáticas em transplantes de fígado, promovendo a melhoria dos desfechos clínicos e a segurança do paciente.