**Douglas Bastos Neves**

# ESCORE EINSTEIN PARA AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO DO ENXERTO HEPÁTICO: uma importante ferramenta na alocação de órgãos para transplante

Tese apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

São Paulo
2025

**Douglas Bastos Neves**

# ESCORE EINSTEIN PARA AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO DO ENXERTO HEPÁTICO: uma importante ferramenta na alocação de órgãos para transplante

Tese apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Oscar Fernando Pavão dos Santos
Coorientador: Prof. Dr. Paolo Rogério de Oliveira Salvalaggio

São Paulo
2025

Neves, Douglas Bastos
**Escore Einstein para avaliação da disfunção do enxerto hepático** : uma importante ferramenta na alocação de órgãos para transplante / Douglas Bastos Neves. -- São Paulo, 2025.
xiii, 68 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Einstein score for liver graft dysfunction evaluation: an important tool in organs allocation for transplantation.*

1. Transplante de fígado. 2. Disfunção primária do enxerto. 3. Fatores de risco. 4. Indicadores de morbimortalidade. 5. Taxa de sobrevida.

**Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas**

**FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN**

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

**Douglas Bastos Neves**

# ESCORE EINSTEIN PARA AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO DO ENXERTO HEPÁTICO: uma importante ferramenta na alocação de órgãos para transplante

Presidente da banca: Prof. Dr. Oscar Fernando Pavão dos Santos

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Prof. Dr. Nelson Wolosker

Prof. Dr. Alexandre Cerqueira da Silva

Prof. Dr. Roberto Ferreira Meirelles Junior

Membros suplentes:

Prof. Dr. José Colleti Junior

Profa. Dra. Andreia Silva Evangelista

Aprovada em: 17/12/2025.

## Dedicatória

Ao meu pai Helcio (*in memoriam*) que sempre me apoiou em meus sonhos pessoais e profissionais, em especial na dedicação à vida acadêmica.

À minha mãe Evânia, meu maior exemplo de amor ao próximo e à família, base de tudo que construímos ao longo da vida.

Aos meus avós maternos, João e Dalverina (*in memoriam*), que tanto me ensinaram sobre os valores inegociáveis da humanidade.

À minha esposa Olivia, parceira incontestável que por diversas vezes abriu mão de momentos nossos para me apoiar e incentivar pela continuidade da tese de doutorado. Sua leveza e sabedoria são a base da nossa família.

E, por fim, dedico à minha filha Gabriela, que acabou de nascer e trouxe à minha vida toda a alegria e energia de uma criança, através de seu olhar inocente e cheio de vida. Espero que os aprendizados da vida acadêmica se reflitam também na minha capacidade de ser um bom pai e que eu possa honrar a missão de te guiar e aconselhar ao longo da vida.

## Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Oscar Fernando Pavão dos Santos, que me acolheu com toda generosidade como aluno e me proporcionou autonomia e liberdade no desenvolvimento do projeto.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Paolo Rogério de Oliveira Salvalaggio, por me inspirar a cursar o mestrado e o doutorado e por quem criei um grande vínculo de amizade, respeito e admiração. Espero seguir contando com seus conselhos e orientações frente aos desafios da vida.

Aos Drs. Viviane Akerman Stefanelli, Tadeu Guerra Sá, Daniel Restum Lopes Góes, Guilherme Passebom Soares e Bianca Teixeira Mattos da Silva, sempre presentes ao longo desta jornada. Trabalhar com vocês há tantos anos é um orgulho e também um privilégio.

À Elivane da Silva Victor e todo o Núcleo de Estatística do Einstein, pelo suporte e aprendizado proporcionado.

Ao Programa de Transplantes do Hospital Israelita Albert Einstein pela oportunidade de aprender, trabalhar e me aperfeiçoar. Orgulho, honra e gratidão em ter essa instituição na minha trajetória profissional.

## Sumário

Dedicatória ..... v
Agradecimentos ..... vi
Lista de figuras ..... ix
Lista de tabelas ..... x
Lista de abreviaturas ..... xi
Resumo ..... xii
1 INTRODUÇÃO ..... 1
1.1 Disfunção precoce do enxerto ..... 3
1.2 Não funcionamento primário do enxerto ..... 4
1.3 Fatores de risco para disfunção do enxerto hepático ..... 5
1.4 Diagnóstico precoce x modelo preditor ..... 8
1.5 Morbidade, mortalidade e custos ..... 9
1.6 Racional do estudo ..... 10
1.7 Objetivos ..... 11
2 MÉTODOS ..... 12
2.1 Considerações éticas ..... 12
2.2 Critérios de inclusão ..... 12
2.3 Critérios de exclusão ..... 12
2.4 Desfechos, grupos e cenários analisados ..... 13
2.5 Seleção e definição das variáveis demográficas ..... 14
2.6 Análise estatística ..... 16
2.7 Riscos e benefícios ..... 17
3 RESULTADOS ..... 18
3.1 Análise descritiva ..... 18
3.2 Abordagens simples ..... 22
3.3 Análise de multicolinearidade ..... 26
3.4 Modelo com variáveis pré-cirúrgicas ..... 26
3.5 Modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas ..... 32
3.6 Modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia ..... 38
3.7 Comparação e escolha entre os modelos elaborados ..... 45

3.8 Avaliação da relação entre disfunção precoce do enxerto e sobrevivência do paciente e do enxerto.....46
4 DISCUSSÃO .....49
5 CONCLUSÕES .....60
6 REFERÊNCIAS .....61
Abstract

## Lista de figuras

**Figura 1.** Curva ROC do modelo com variáveis pré-cirúrgicas .....30
**Figura 2.** Análise dos resíduos do modelo com variáveis pré-cirúrgicas .....30
**Figura 3.** Nomograma do modelo com variáveis pré-cirúrgicas.....31
**Figura 4.** Curva ROC do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas.....36
**Figura 5.** Análise dos resíduos do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas..36
**Figura 6.** Nomograma do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas .....37
**Figura 7.** Curva ROC do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia.....42
**Figura 8.** Análise dos resíduos do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia .....43
**Figura 9.** Nomograma do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia.....44
**Figura 10.** Curva Kaplan-Meier de sobrevivência do paciente pós-transplante.....48
**Figura 11.** Curva Kaplan-Meier de sobrevivência do enxerto pós-transplante.....48

## Lista de tabelas

**Tabela 1.** Dados demográficos dos doadores.....19
**Tabela 2.** Dados referentes à cirurgia do transplante .....20
**Tabela 3.** Dados demográficos dos receptores.....21
**Tabela 4.** Teste de normalidade – análise univariada.....22
**Tabela 5.** Dados do seguimento clínico após o transplante.....22
**Tabela 6.** Modelos de regressão logística simples.....23
**Tabela 7.** Análise de multicolinearidade.....26
**Tabela 8.** Estimativa do modelo com variáveis pré-cirúrgicas.....26
**Tabela 9.** Matriz de confusão do modelo com variáveis pré-cirúrgicas.....29
**Tabela 10.** Estimativa do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas .....32
**Tabela 11.** Matriz de confusão do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas ...35
**Tabela 12.** Estimativa do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia.....38
**Tabela 13.** Matriz de confusão do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia .....42
**Tabela 14.** Escore de risco para disfunção precoce do enxerto hepático.....46
**Tabela 15.** Disfunção precoce do enxerto *versus* perda do enxerto e óbito .....47
**Tabela 16.** Sobrevivência pós-transplante do paciente e do enxerto.....47

## Lista de abreviaturas

| | |
|---|---|
| ALT | Alanino aminotransferase |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| AUC | *Area under the curve* |
| BARS | *Score Balance of Risk* |
| CHC | Carcinoma hepatocelular |
| DP | Desvio padrão |
| DPE | Disfunção precoce do enxerto |
| DRI | Índice de risco do doador (*Donor risk index*) |
| EASE | *Early Allograft Failure Simplified Estimation* |
| HIAE | Hospital Israelita Albert Einstein |
| HMVSC | Hospital Municipal Vila Santa Catarina |
| IC | Intervalo de confiança |
| IHAG | Insuficiência hepática aguda grave |
| IIQ | Intervalo inter-quartil |
| IMC | Índice de massa corporal |
| INR | *International normalized ratio* |
| I/R | Isquemia/reperfusão |
| L-GrAFT | *Liver Graft Assessment Following Transplantation* |
| MCP1 | *Monocyte Chemoattractant Protein-1* |
| MEAF | *Model for Early Allograft Function* |
| MELD | *Model of End-stage Liver Disease* |
| NFPE | Não funcionamento primário do enxerto |
| RANTES | *Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted* |
| SES | Secretaria do Estado de Saúde |
| TH | Transplante hepático |
| TIF | Tempo de isquemia fria |
| TIQ | Tempo de isquemia quente |
| TIT | Tempo de isquemia total |
| TP | Tempo de protrombina |
| UNOS | *United Network for Organ Sharing* |
| UTI | Unidade de terapia intensiva |
| VHC | Vírus da hepatite C |
| VIF | Fator de inflação da variância (*Variance inflation factor*) |

## Resumo

**Introdução:** A disfunção precoce do enxerto hepático é uma síndrome multifatorial que ocorre nos primeiros sete dias após o transplante. A maior morbimortalidade associada a esta síndrome justifica o desenvolvimento de estudos que impactem na sua redução. **Objetivos:** Desenvolver e validar um escore capaz de predizer o risco de disfunção precoce do enxerto no transplante hepático. Avaliar a aplicabilidade do modelo também para o não funcionamento primário do enxerto. **Métodos:** Estudo coorte retrospectivo com pacientes submetidos a transplante de fígado no período de 1 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2020. Foram incluídos os receptores adultos submetidos ao primeiro transplante, com doador falecido. Receptores de transplante duplo fígado-rim e os que evoluíram com evento trombótico dos vasos hepáticos foram excluídos. Os pacientes foram avaliados quanto à ocorrência de disfunção precoce do enxerto quando uma ou mais das seguintes variáveis estiveram presentes: (a) bilirrubina ≥ 10mg/dL no sétimo dia de pós-operatório; (b) INR ≥ 1,6 no sétimo dia de pós-operatório; e (c) ALT ou AST > 2000UI/L nos primeiros 7 dias após o transplante. Para construção dos modelos com dados pré-cirúrgicos, pré-cirúrgicos e da cirurgia e um terceiro com dados pré-cirúrgicos, da cirurgia e da patologia foram utilizados modelos de regressão logística em abordagens simples e múltipla. Parte da amostra até 2019 serviu para construção do modelo e outra parte para teste. O desempenho foi testado nos dados de 2020. A sobrevivência do paciente e do enxerto foram demonstradas por curva de Kaplan-Meier. **Resultados:** Foram realizados 1.436 transplantes no período do estudo, dos quais 1.115 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Destes, 381 (34,17%) apresentaram disfunção precoce do enxerto. O modelo com melhor desempenho foi aquele com as variáveis disponíveis no momento da oferta do órgão acrescido de dados da cirurgia. As variáveis de interesse foram: IMC, dias de UTI e sódio do doador; sexo, idade, etnia, pontuação do escore MELD e procedência do receptor; tempo de isquemia quente da cirurgia. O modelo teve bom desempenho também para predizer o não funcionamento primário do enxerto. O grupo com disfunção apresentou maior perda do enxerto e maior mortalidade. **Conclusões:** O melhor modelo para predizer a disfunção precoce do enxerto agrega variáveis disponíveis no momento da oferta do órgão somado à informações do pós-operatório imediato e tem boa performance também para o não funcionamento primário do enxerto. A disfunção precoce do enxerto está relacionada a maior taxa de perda do enxerto e menor sobrevivência do paciente.



**Descritores:** Transplante de fígado; Disfunção primária do enxerto; Fatores de risco; Indicadores de morbimortalidade; Taxa de sobrevida; Escores de disfunção orgânica

# 1 INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de transplante hepático (TH) são da década de 1960, período em que o curto tempo de sobrevida associado aos desafios da rejeição do órgão eram os problemas a serem superados. Após os anos 1980, e em especial nas últimas três décadas, houve avanços significativos em relação às técnicas anestésicas, terapias imunossupressoras e suporte pós-operatório que, junto à difusão de centros transplantadores, levaram à consolidação do TH como tratamento de escolha para pacientes com perda aguda ou crônica da função hepática.[1-5]

As indicações mais frequentes para o TH são as hepatopatias crônicas causadas pelo vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, álcool, doenças metabólicas e autoimunes. Além disso, complicações tardias de lesões das vias biliares, metástases irressecáveis de tumores neuroendócrinos restritas ao fígado e lesões benignas restritas ao fígado e que cursam com síndrome compartimental, como adenomatose e doença policística hepática, são também indicações para o transplante de fígado. Outras indicações frequentes são o carcinoma hepatocelular (CHC) e a insuficiência hepática aguda grave (IHAG), desde que se enquadrem em critérios bem estabelecidos na legislação brasileira por meio da portaria n° 2.600 de 21 de outubro de 2009 do Ministério da Saúde.

A escassez de órgãos para atender a demanda pelo TH desperta o debate na comunidade transplantadora mundial sobre a melhor forma de alocação dos enxertos. Até o início dos anos 2000 o critério para receber um órgão era a ordem de inscrição em lista de espera para o transplante. A ordenação cronológica, em detrimento da gravidade, muitas vezes impedia que os pacientes mais graves tivessem acesso ao transplante em tempo hábil. Com o objetivo de melhorar a alocação de órgãos, em fevereiro de 2002 os Estados Unidos adotaram o escore *Model of End-stage Liver Disease* (MELD) como critério para a fila de espera no TH.[6,7] O MELD é utilizado no acompanhamento de pacientes com hepatopatia crônica com objetivo de prever mortalidade em 90 dias e está relacionado ao grau de função do fígado. O valor do escore mais elevado se associa à pior função hepática.[8] Para o cálculo da pontuação do MELD são utilizados os valores da bilirrubina sérica, do *international normalized ratio* (INR) e da creatinina de acordo com a seguinte fórmula, conforme estudo da Clínica Mayo publicado em 2001: 3,8 × ln [bilirrubina (mg/dL)] 11,2 × ln (INR) 9,6 × ln [creatinina

(mg/dL)] 6,4 × (etiologia: 0 se colestática ou alcoólica, 1 caso contrário).[9,10] Posteriormente o escore MELD foi aprimorado e incorporado em seu cálculo o nível sérico de sódio, o que melhorou a precisão na previsão da mortalidade de pacientes em lista de espera para transplante.[11] Isso ocorre devido à hiponatremia ser comum em pacientes com doença hepática avançada e estar associada ao pior prognóstico e ao aumento da mortalidade em cirróticos.[11,12] O Brasil passou a adotar o MELD como critério de alocação de órgãos em julho de 2006 e a portaria n° 2.600 de 21 de outubro de 2009 do Ministério da Saúde consolidou a utilização do escore MELD, já incorporado o nível sérico de sódio em seu cálculo, para esta finalidade.

Em relação aos resultados do TH, a literatura aponta para taxas de sobrevida dos pacientes em torno de 80% em 5 anos, enquanto a sobrevida do enxerto gira em torno de 70% no mesmo período.[13-17] Apesar das boas taxas de sobrevida observadas para o enxerto e o paciente, as complicações relacionadas ao TH continuam sendo o foco da comunidade transplantadora em busca por melhores resultados do TH. Entre as complicações do TH, a disfunção do enxerto hepático é, possivelmente, a mais desafiadora.[13,14,18,19]

A disfunção do enxerto é uma síndrome multifatorial caracterizada pelo mau funcionamento do órgão transplantado.[13,20] No contexto desta síndrome, a disfunção precoce do enxerto (DPE) é definida como aquela que se manifesta nos primeiros 7 dias após o TH.[14,15,20] O extremo de gravidade da DPE, é caracterizado pelo não funcionamento primário do enxerto (NFPE), conforme abordaremos mais adiante.[19,21,22] A ocorrência de DPE está associada a maior tempo de internação, maior permanência em unidade de terapia intensiva, menor sobrevida do enxerto e do paciente, além de maior taxa de reoperações associadas ao transplante.[14,23-27] Nos casos em que ocorre o NFPE, é imperativo um novo transplante em curto espaço de tempo pois esta é uma condição incompatível com a vida.[28,29]

Os estudos disponíveis apontam para uma incidência de DPE entre 5,2 e 38,7% dos pacientes após o transplante, enquanto o NFPE ocorre entre 0,9 e 8,5% dos casos.[14,15,18,28] Os impactos sobre os resultados e a elevada incidência da DPE, citados anteriormente, indicam a importância em buscar formas de reduzir a ocorrência desta síndrome.

## 1.1 Disfunção precoce do enxerto

A disfunção precoce do enxerto é uma síndrome representada por um conjunto de alterações clínicas e laboratoriais transitórias que ocorrem nos primeiros 7 a 10 dias após o transplante e se caracteriza sobretudo pela alteração dos níveis séricos das transaminases, bilirrubina, função renal e da coagulação.[13,30] A etiologia desta síndrome está relacionada à lesão de isquemia/reperfusão (I/R) no enxerto hepático e é consolidado na comunidade transplantadora mundial que características do doador, do receptor e da cirurgia do transplante influenciam na ocorrência da DPE.[23,31-33]

A literatura é extensa em relação à proposição de critérios diagnósticos, sejam eles conceituais, temporais ou objetivos, estes últimos ancorados em parâmetros laboratoriais que traduzam a disfunção do enxerto hepático.[13,14,20] A diversidade de critérios diagnósticos é, por si só, um desafio na elaboração de estudos sobre o tema devido ao inevitável impacto sobre as taxas de incidência desta síndrome.[18,34]

Em 1993 um dos primeiros estudos sobre o tema definiu que a disfunção está presente quando os níveis de aminotransferases são superiores a 1.500UI/L em pelo menos dois exames, até o terceiro dia após o TH.[18]

Outro conceito utilizado na prática clínica envolve a avaliação da lesão tecidual e do comprometimento da função hepática por meio da análise dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e tempo de protrombina (TP). Este estudo caracteriza a DPE por AST > 2000UI/L, TP superior a 16 segundos e amônia > 50μmol/L entre o segundo e o sétimo dia após o transplante.[22]

O primeiro estudo multicêntrico a definir DPE foi publicado por Deschênes et al. em 1998 e utilizou como parâmetros a bilirrubina sérica, o TP e clínica de encefalopatia hepática na primeira semana após o transplante.[23] Os autores apontaram ainda fatores relacionados ao doador (idade acima de 50 anos e tempo de internação superior a 3 dias), ao enxerto (tempo de isquemia total superior a 15 horas) e condição pré-transplante do receptor (espera pelo transplante internado, elevação do TP e bilirrubina) como risco para disfunção precoce do enxerto.[23]

Olthoff et al. publicaram em 2010 um estudo multicêntrico em que analisaram dados de 300 transplantes provenientes de 3 centros nos Estados Unidos.[15] Este estudo considerou os valores de bilirrubina, INR e AST ou alanino aminotransferase

(ALT) até o sétimo dia após o transplante. Neste trabalho, os autores consideram que a DPE é diagnosticada quando pelo menos uma das seguintes variáveis está presente: (a) bilirrubina ≥ 10mg/dL no sétimo dia de pós-operatório; (b) INR ≥ 1,6 no sétimo dia de pós-operatório, e; (c) ALT ou AST > 2000UI/L nos primeiros 7 dias após o TH.[15]

Desde que foi publicado, o estudo de Olthoff et al. é o de maior aceite para o diagnóstico de DPE.[14,22,31,35]

### 1.2 Não funcionamento primário do enxerto

O não funcionamento primário do enxerto está inserido no conceito de disfunção precoce do órgão após o TH. A maioria dos autores classifica o NFPE como o extremo de maior gravidade da DPE.[14,27,36,37] Assim como a DPE, o NFPE também ocorre nos primeiros 7 dias após o TH e está associado à lesão I/R. Entretanto, ao contrário da DPE, que se caracteriza por alterações clínicas e laboratoriais transitórias, o NFPE é um evento grave e progressivo, onde ocorre necrose hepática, rápida elevação dos níveis de aminotransferases, distúrbio grave de coagulação, elevação do lactato com acidose metabólica refratária, instabilidade hemodinâmica, hipoglicemia, falência respiratória e renal.[28,38]

Conceitualmente o NFPE pode ser caracterizado como a perda da função hepática que evolui com demanda por um novo transplante ou óbito do paciente nas primeiras 72 horas após o transplante, desde que excluídas as causas vasculares (trombose de artéria hepática ou veia porta) e sem outra causa identificável.[13,39] Outra possível definição conceitual foi publicada por Uemura et al. em 2007 como “a função hepática em patamar incompatível com a vida, com necessidade de retransplante ou evolução para óbito até o sétimo dia após o transplante”.[28]

As alterações laboratoriais observadas no NFPE são hiperpotassemia, aumento do lactato com acidose metabólica refratária, hipoglicemia e aumento progressivo das enzimas hepáticas em níveis superiores ao esperado nas primeiras 24 a 72 horas após o transplante.[40,41] A representação clínica da NFPE ocorre com insuficiência renal oligúrica, surgimento ou persistência de encefalopatia e coagulopatia.[28,42]

Em busca de critérios mais objetivos para definir NFPE, a *United Network for Organ Sharing* (UNOS), órgão que regulamenta os transplantes nos Estados

Unidos, estabelece parâmetros mais objetivos: AST ≥ 3.000, somado a: INR ≥ 2,5, ou acidose metabólica. Segundo os critérios da UNOS, a acidose metabólica é considerada quando: pH arterial ≤ 7,30; pH venoso ≤ 7,25 e/ou lactato ≥ 4mMol/L.

No Brasil, o processo de doação e alocação de órgãos é regulamentado pela portaria do Ministério da Saúde número 2.600, de 21 de outubro de 2009. Não existe uma clara definição nesta portaria quanto ao não funcionamento primário do enxerto, entretanto, no artigo 91, o texto expressa a necessidade de comprovar o diagnóstico de NFPE. Em geral são enviados à central de transplantes laudos que atestam o bom fluxo vascular no enxerto, exames laboratoriais que indicam a má função hepática associada à acidose metabólica e o resultado anatomopatológico do enxerto explantado, este último após o retransplante. Falta, portanto, objetividade nos critérios de NFPE no Brasil o que pode retardar a adoção de medidas de suporte e tratamentos com potencial de impactarem nos resultados dos centros transplantadores.

Em resumo, o NFPE é uma síndrome grave, marcada pela falência hepática que pode ocorrer desde a revascularização e se estender para os primeiros dias após o transplante, com demanda por retransplante de urgência, e que pode levar ao óbito do paciente transplantado de fígado.[13,28]

### 1.3 Fatores de risco para disfunção do enxerto hepático

A DPE é uma síndrome multifatorial, relacionada à lesão de I/R no enxerto hepático, em que características do doador, do receptor e da cirurgia do transplante influenciam neste evento.[14,15,28,43]

Em relação ao doador, a idade é um fator de risco identificado em diversos estudos, porém controverso em relação ao ponto de corte, com idades que variam de 45 a 65 anos.[15,21,24,27,44,45]

Outro fator frequentemente associado à DPE é a esteatose hepática. Diferentes autores apontam o tipo e o grau da esteatose como de risco para DPE. Em relação ao tipo, a esteatose é classificada em macrovesicular ou microvesicular. Quanto ao grau, a esteatose é classificada em leve (inferior a 30%), moderado (entre 30 e 59%) ou severo (acima de 60%).[25,26,46] Existe o entendimento de que apenas a esteatose macrovesicular é um potencial fator de risco bem estabelecido para a DPE.[47,48] Órgãos com esteatose leve ou moderada podem ser utilizados na maioria dos centros, desde

que bem alocados ao receptor, enquanto enxertos com esteatose acima de 60% são utilizados em poucos centros devido ao maior risco de DPE e complicações associadas.[49-51] Embora a avaliação do grau de esteatose possa ser assertiva em biópsias do enxerto, o estudo prévio ao transplante é, na prática, limitado pela indisponibilidade desse recurso antes da cirurgia. Em geral, os dados histológicos de esteatose são obtidos em biópsias pós-reperfusão.[52] Isso ocorre pois o percentual de esteatose é estimado, na prática, no momento da captação, de forma subjetiva, durante a inspeção visual do órgão pela equipe de captação, o que dificulta o uso desta variável nos estudos sobre DPE.

Diante da incapacidade da oferta em suprir a demanda por órgãos para transplante, diversos centros transplantadores utilizam doadores com “critérios expandidos”, que são amplamente associados a disfunção do enxerto.[14,15,28,32,53-55] Esse perfil é definido pela maioria dos autores quando os doadores apresentam 3 ou mais fatores dos seguintes: idade ≥ 60 anos, índice de massa corporal (IMC) > 27-30kg/m$^2$, esteatose macrovesicular ≥ 30%, tempo de unidade de terapia intensiva (UTI) > 4-5 dias, uso de drogas vasoativas, hipotensão prolongada (acima de 1 hora), sódio > 150-155mmol/L, tempo de isquemia fria (TIF) > 8 horas, tempo de isquemia quente (TIQ) > 40-45 minutos, creatinina > 1,2mg/dL, história de alcoolismo, bilirrubina > 2,0mg/dL, ALT > 170UI/L e AST > 140UI/L.[7,9,55-58]

Em relação a cirurgia, inúmeros autores relacionam o TIF e o TIQ à disfunção do enxerto.[8,9,15,20,21,27,32,44] O TIF é o tempo decorrido desde o início da perfusão por solução de preservação no doador, e consequente resfriamento do órgão, até a retirada do gelo para ser implantado no receptor. O TIQ é o tempo decorrido entre a retirada do gelo até a reperfusão sanguínea do órgão no receptor. O somatório do TIF e do TIQ compõe o tempo de isquemia total (TIT). Os estudos evidenciam maior incidência de DPE e NFPE em períodos superiores a0 10 horas de TIF.[9,21,27,44] Para o TIQ, tempos maiores que 40 a 45 minutos são considerados fatores de risco para DPE e NFPE, justificados pela associação entre o período prolongado de TIQ e o maior dano aos hepatócitos.[9,15,27,35,59,60]

A perda sanguínea acentuada e a transfusão de plaquetas durante o ato cirúrgico são outros fatores de risco relacionados a cirurgia do transplante.[14,35] O grau de consumo plaquetário associado à gravidade do dano às células endoteliais explica o motivo da transfusão de plaquetas ser um fator de risco para disfunção do enxerto hepático.[61]

Os fatores relacionados ao receptor surgem de forma controversa na literatura.[9,13,15] A etnia e a idade são identificados em alguns estudos que merecem um olhar crítico mais detalhado.[9,30] Receptores mais jovens são associados a menor risco de DPE e, portanto, a idade seria um fator protetor em alguns estudos.[9] No entanto, outros estudos associam a faixa etária mais jovem a um maior risco para DPE.[21,44] Isso pode ser explicado pela condição clínica mais favorável em geral no receptor mais jovem em detrimento ao de maior idade, o que permitiria alguns centros alocarem enxertos mais limítrofes a este primeiro grupo. Em relação a etnia é pertinente a análise crítica sobre a reprodutividade dessa classificação em países de dimensões continentais e de formação étnica plural como o Brasil.

O estudo da lesão de I/R na biópsia tempo zero, definida como a amostra obtida entre 30 e 60 minutos após a revascularização completa do enxerto, parece ter elevada capacidade em predizer resultados do TH.[31] A lesão de I/R é classificada em: zero ou grau I; leve ou grau II; moderada ou grau III, e; severa ou grau IV. Essa classificação leva em consideração a presença de infiltrado neutrofílico, corpos apoptóticos e alteração na arquitetura celular do hepatócito.[31] A lesão grau IV está relacionada a maior incidência de DPE e a maior perda do enxerto após o TH.[27,31] Apesar da relevante associação, há uma limitação ao seu uso devido à indisponibilidade deste recurso na maioria dos centros transplantadores e ao fato de, mesmo naqueles que realizam essa biópsia, o resultado ser conhecido apenas entre 24 a 48 horas após o transplante.

A maioria dos estudos sobre DPE são de centro único e curto período de seguimento. São poucos os trabalhos realizados em centros brasileiros ou latino-americanos que elucide fatores de risco ou desfechos associados à disfunção precoce do enxerto. Em 2007, trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) evidenciou taxa de mortalidade em 3 meses de 34% naqueles que evoluíram com DPE, contra apenas 4,1% no grupo sem disfunção após o TH.[62] No mesmo ano, um estudo realizado na Universidade do Ceará avaliou a taxa de mortalidade segmentada nos grupos que evoluíram sem disfunção, com disfunção e com não funcionamento primário do enxerto.[63]

Em 2016 e 2019 publicamos estudos com base em nossa dissertação de mestrado em que revisamos as definições, avaliamos os fatores de risco e os desfechos associados à DPE.[13,27] Em nosso estudo, realizado no HIAE, os fatores de risco associados a DPE foram: (1) relacionados ao doador: sexo masculino; faixa etária

de 50,0 a 59,9 anos; sobrepeso e obesidade grau I; nível sérico do sódio > 157meq/L; lesão de I/R do enxerto grau IV; (2) relacionados à cirurgia do transplante: te TIF ≥ 10 horas e TIQ ≥ 40 minutos e; (3) relacionados ao receptor: sexo feminino.[27,64] Além disso, nosso estudo identificou que os receptores com disfunção precoce do enxerto possuem maior número de reoperações relacionadas ao transplante e maior perda do enxerto.[27,64]

### 1.4 Diagnóstico precoce x modelo preditor

O conhecimento dos piores desfechos do TH relacionados à DPE permitiu a comunidade científica dimensionar a relevância deste tema para os centros transplantadores. Talvez por isso a literatura seja ampla em trabalhos com o objetivo de identificar os fatores de risco associados à DPE. Uma das formas de impactar positivamente os resultados, além de mitigar esses fatores de risco, é buscar o diagnóstico precoce de DPE, o que possibilita a adoção de medidas para suporte e tratamento do paciente.

Entre os recursos a serem explorados está o uso de testes que avaliam diretamente a função hepática como, por exemplo, o verde de indocianina.[29,65-67] Nesse contexto, uma opção é o teste LiMax®, que avalia a função do enxerto nas primeiras 24 horas após o TH.[29,66,68]

Em 2012, foi levantada a hipótese de que a ocorrência de DPE teria reflexo na expressão de proteínas associadas à resposta inflamatória do ato cirúrgico, o que permitiria o achado precoce de um padrão laboratorial de citocinas relacionadas à disfunção.[43] O estudo evidenciou que os níveis de interleucina-6 e interleucina-2R eram mais elevados no pré-operatório enquanto que no pós-operatório imediato daqueles que evoluíram com disfunção foram encontrados níveis mais elevados de *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP1), Interleucina-8 e *Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted* (RANTES), evidenciando diversos biomarcadores possíveis de estarem associados à esta síndrome.[43]

Alguns estudos apontam o fator V da coagulação com um papel no diagnóstico da DPE e no prognóstico após o transplante, porém sem dados consistentes de acurácia.[69-72] Outro recurso encontrado na literatura é o uso do escore MELD associado aos dados do doador.[73,74] Em 2013, Wagener et al. elucidaram a relevância

do MELD até o sétimo dia como recurso para predizer a ocorrência de disfunção precoce e a mortalidade em 3 meses após o transplante.[74]

No passado foi considerada a detecção de genes associados à DPE para o diagnóstico precoce desta síndrome.[75] Apesar da maior acurácia e confiabilidade em predizer a ocorrência da DPE antes do transplante, o método era dispendioso em tempo e custo o que inviabiliza a utilização rotineira.[75]

É importante a reflexão sobre a aplicabilidade dos recursos diagnósticos citados anteriormente, em virtude dos custos e da disponibilidade desses métodos. Esse aspecto é de fundamental importância no Brasil devido a maior parte dos transplantes ocorrerem em instituições públicas, sob financiamento do Sistema Único de Saúde, o que impede a reprodução dos métodos diagnósticos de custo elevado nos centros brasileiros.

A despeito da relevância da DPE para os resultados do TH, e dos diversos trabalhos com objetivo de identificar os fatores de risco para essa síndrome,[14,20,27] não encontramos na literatura uma forma capaz de predizer ou diagnosticar precocemente a sua ocorrência de forma eficaz e replicável para os centros transplantadores. Os testes propostos, como aqueles com uso do verde de indocianina, em sua maioria são caros ou de baixa disponibilidade. Outras metodologias, como uso do MELD pós-TH, dosagem do fator V ou marcadores sorológicos não são capazes de predizerem ou diagnosticarem a DPE antes que essa síndrome esteja estabelecida clínica e laboratorialmente através dos conceitos que expusemos anteriormente.

A escassez de estudos que elucidem uma forma de predizer a ocorrência de DPE de modo simples e replicável, antes da síndrome estar clinicamente estabelecida, abre uma lacuna para trabalhos com esse objetivo.

### 1.5 Morbidade, mortalidade e custos

A disfunção do enxerto hepático impacta de forma negativa os resultados do transplante.[27,35,69,76] Pacientes submetidos ao TH que cursam com DPE no pós-operatório apresentam maior incidência de complicações biliares, maior tempo de internação em UTI e maior número de reoperações associadas ao transplante.[27,63,76,77] Em estudo prévio de nossa autoria, evidenciamos a relação entre a disfunção precoce do enxerto e a maior incidência de complicações após o

transplante.[27] Os achados do nosso estudo estão em consonância com outros na literatura que indicam maiores taxas de morbidade associada à DPE.[14,23,30,66,78] Além disso, a DPE está relacionada a menor sobrevivência do paciente e do enxerto transplantado.[13-15,20]

A relação bem estabelecida entre a disfunção do enxerto e as taxas mais elevadas de morbidade e mortalidade no TH suscita a reflexão sobre os custos relacionados a esse tratamento. Nesse sentido, em 2021, Moosburner et al. publicaram um estudo que evidenciou a relação entre a DPE e o aumento dos custos do transplante.[79] O maior custo do transplante nos pacientes que cursam com disfunção do enxerto é um ponto que merece atenção, sobretudo no cenário brasileiro em que os transplantes de fígado são, em sua maioria, financiados pelo Sistema Único de Saúde.

A maior incidência de complicações, a maior taxa de mortalidade do paciente, a maior taxa de perda do enxerto transplantado e o aumento nos custos do tratamento relacionados com a ocorrência da disfunção do enxerto, materializam a relevância desta síndrome e a necessidade de mitigar a sua ocorrência.

### 1.6 Racional do estudo

Embora os fatores de risco para DPE sejam amplamente debatidos na literatura e o nosso estudo, citado anteriormente, elucide fatores de risco em um grande centro latino-americano, observamos a ausência de um método capaz de avaliar o risco de DPE previamente à realização do transplante ou no pós-operatório imediato.

Ademais, os métodos diagnósticos propostos para DPE são incapazes de subsidiar a equipe transplantadora no momento da oferta do órgão para transplante, ou no pós-operatório imediato, uma vez que se baseiam em critérios e avaliações a partir do terceiro dia após o procedimento. Alguns métodos diagnósticos são, ainda, indisponíveis na maioria dos centros e sua realização rotineira é dispendiosa do ponto de vista financeiro.

Outro aspecto relevante são os custos e a reflexão sobre o uso adequado dos recursos humanos. Pacientes com DPE possuem tratamentos mais onerosos e maior período de internação em relação aos que não evoluíram com DPE. O uso mais efetivo dos órgãos doados tem o potencial de diminuir a DPE e, consequentemente, alocar recursos de forma mais assertiva.

Essa lacuna abre espaço para um estudo onde, por meio de fatores possíveis de serem avaliados no momento da oferta do enxerto e no pós-operatório imediato, se proponha um escore capaz de estimar o risco de DPE, fornecendo subsídio à equipe transplantadora para melhor alocação do enxerto. Para isso, o modelo formulado com os dados disponíveis no momento da oferta deve ser comparado com o modelo formulado com os dados adicionais do pós-operatório. O modelo que melhor agregar capacidade ao diagnóstico precoce de DPE pode ser proposto como ferramenta resultante deste estudo.

Uma vez criado e validado o escore para DPE (escore Einstein), será possível uma melhor alocação de enxertos para transplantes ou adoção precoce de medidas preventivas para os casos de maior risco de DPE. A consequência natural esperada é a redução da incidência de DPE – incluindo sua manifestação mais grave, o NFPE – e da morbimortalidade associada a esse evento.

## 1.7 Objetivos

1. Elaborar e validar um escore capaz de avaliar o risco de disfunção precoce do enxerto utilizando informações disponíveis no momento da oferta do órgão para transplante ou no pós-operatório imediato;

2. Avaliar a aplicabilidade desse modelo também para a forma mais grave de disfunção, o não funcionamento primário.

# 2 MÉTODOS

Estudo coorte retrospectivo realizado com pacientes do programa de transplantes do HIAE. Foram avaliados os pacientes transplantados de fígado no período de primeiro de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2020 no HIAE e no Hospital Municipal Vila Santa Catarina (HMVSC), em São Paulo. No ano de 2015 os transplantes deixaram de ser realizados no HIAE e passaram a ocorrer no HMVSC, motivo pelo qual a população é oriunda das duas unidades.

Os dados foram coletados a partir do banco de dados do programa de transplantes e no prontuário eletrônico das instituições.

## 2.1 Considerações éticas

Este estudo foi realizado em conformidade com a declaração de Helsinque e os demais regulamentos nacionais e internacionais.

O projeto de pesquisa foi inicialmente cadastrado no Sistema Gerenciador de Projetos de Pesquisa do HIAE, sob número 3739-19. Posteriormente, este estudo foi submetido e aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa sob número CAAE 22271119.6.0000.0071.

Por se tratar de trabalho retrospectivo, apenas com coleta e revisão de dados, foi solicitado e obtido isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 2.2 Critérios de inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos;
- Pacientes submetidos ao primeiro transplante;
- Pacientes que receberam órgão de doador falecido.

## 2.3 Critérios de exclusão

- Transplante duplo fígado-rim;

- Enxerto bipartido (*split liver*);
- Receptores submetidos à retransplante;
- Pacientes com evento vascular (trombose de artéria hepática, trombose de porta ou de veia supra-hepática) até o sétimo dia.

## 2.4 Desfechos, grupos e cenários analisados

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram classificados em relação à disfunção precoce do enxerto segundo os critérios publicados em 2010 por Olthoff et al. em estudo multicêntrico com amplo aceite na literatura.[15] Dessa forma, DPE foi diagnosticado quando uma ou mais das seguintes variáveis estiveram presentes: (a) bilirrubina ≥ 10mg/dL no sétimo dia de pós-operatório; (b) INR ≥ 1,6 no sétimo dia de pós-operatório, e; (c) ALT ou AST > 2000UI/L nos primeiros 7 dias após o transplante.[15]

O não funcionamento primário do enxerto foi definido pelo aumento progressivo das aminotransferases associado a deterioração clínica aguda do paciente, sem causa vascular identificada em exame de imagem e que necessitou de novo transplante ou evoluiu para óbito sem outro diagnóstico identificado.

A população final do estudo foi segmentada de acordo com o diagnóstico de DPE nos grupos Não e Sim. O NFPE foi classificado dentro do Grupo Sim devido ao entendimento de que esta é a expressão mais grave da DPE. O não funcionamento primário foi tratado como subconjunto da disfunção precoce com o objetivo de padronizar os dados conforme a literatura; isso porque essa é a forma utilizada na maioria dos estudos sobre disfunção do enxerto e, entre eles, no trabalho de Olthoff et al., que baliza a definição de DPE nesta tese.[13-15,20,27]

A amostra compreendeu o período de 2009 até 2020. O conjunto de dados para modelagem foi composto dos pacientes de 2009 a 2019 e foi dividida em base de treino (65% da base original para construção do modelo matemático considerando o peso de cada variável no desfecho) e base de teste (35% da base original para validação do modelo). O pacote caTools foi utilizado para construir esta segmentação de forma randomizada. Os dados de 2020 foram utilizados para avaliar o desempenho preditivo do modelo construído a partir da base de treino.

Foram construídos modelos e avaliada a capacidade em estimar o risco de DPE com base nos critérios de Olthoff em três cenários diferentes: um primeiro modelo com variáveis disponíveis no momento da oferta, um segundo modelo com as mesmas variáveis do primeiro acrescidas das informações disponíveis no pós-operatório imediato e um terceiro modelo com as variáveis disponíveis no momento da oferta somadas às informações do pós-operatório imediato e aos dados de patologia cirúrgica do enxerto hepático. A decisão por construir um modelo com dados da patologia, embora tenha pouca aplicabilidade na prática, se deu em função da relevância dessas variáveis em estudos que analisaram fatores de risco para DPE, de forma a permitir uma comparação crítica dentro da proposta deste estudo. Em cada um dos 3 modelos essas análises foram aplicadas também para o quadro de maior gravidade, o NFPE.

Por último, foram analisadas a relação da DPE com as sobrevidas do enxerto e do paciente e construídas curvas de sobrevivência em nossa população considerando os grupos com e sem DPE.

## 2.5 Seleção e definição das variáveis demográficas

A seleção das variáveis dos estudos ocorreu com base em estudos prévios sobre fatores de risco para disfunção precoce do enxerto hepático. As variáveis relacionadas ao doador foram extraídas da ficha de doação, disponibilizada pela central de transplantes à equipe de transplante no momento da oferta do órgão. Os valores dos exames laboratoriais do doador são, portanto, referentes ao último exame coletado antes da oferta do órgão para transplante. Em relação ao receptor, os exames laboratoriais foram coletados no dia do transplante e diariamente no pós-operatório conforme a evolução clínica.

Os dados do grau de lesão de I/R foram obtidos pela biópsia tempo zero. No HIAE este é um procedimento de rotina realizado após a revascularização venosa (veia porta) e arterial (artéria hepática) do enxerto e a reconstrução da via biliar. Conforme citado anteriormente, esta variável é categorizada em 4 grupos de acordo com a presença de corpos apoptóticos, infiltrado neutrofílico e alterações na arquitetura celular do hepatócito. Na biópsia de tempo zero também foi obtido o grau de esteatose.

A variável causa *mortis* foi estudada conforme realizado no trabalho que definiu o conceito de Índice de risco do doador (DRI – *donor risk index*).[32] Os dados

de peso e altura foram utilizados para calcular a variável IMC tanto para o doador como para o receptor. Esses dados foram obtidos respectivamente na ficha do doador e no prontuário do paciente. Através da gasometria arterial no doador foi obtido o valor do pH.

Conforme citado anteriormente, o TIF é o tempo decorrido desde o início da perfusão por solução de preservação no doador, e consequente resfriamento do órgão, até a retirada do gelo para ser transplantado no receptor. O TIQ é o tempo decorrido entre a retirada do gelo até a reperfusão sanguínea do órgão no receptor.[9,27,59]

Os hemoderivados utilizados foram plasma fresco congelado, crioprecipitado e/ou plaquetas. Essa variável não contempla derivados industrializados como, por exemplo, Haemocomplettan® ou Beriplex®.

O escore MELD na data do transplante foi utilizado com o objetivo de avaliar a condição clínica do receptor no momento do TH. Os casos com e sem situação especial foram tratados da mesma forma em relação a esta variável, com o valor do escore calculado a partir dos exames laboratoriais na data do transplante.

Entendemos que transformar variáveis contínuas em categóricas, por meio do estabelecimento de pontos de corte, não seria adequado no contexto de um trabalho com objetivo de predizer o risco para o desfecho de interesse do estudo. Por isso, as variáveis idade do doador, IMC do doador, dias de UTI, pH, sódio, idade do receptor, IMC do receptor, MELD, TIQ e TIF foram analisadas de forma contínua para a construção dos modelos.

O quadro 1 agrega as variáveis selecionadas para o estudo.

**Quadro 1.** Variáveis selecionadas

| |
|---|
| Relacionadas ao doador |
| 1. Sexo |
| 2. Idade |
| 3. Índice de massa corporal |
| 4. Causa *mortis* |
| 5. Dias de unidade de terapia intensiva |
| 6. pH |
| 7. Sódio |
| Dados do doador pós-cirurgia (patologia) |
| 8. Lesão de isquemia/reperfusão (zero ou grau I; leve ou grau II; moderada ou grau III, e; severa ou grau IV) |
| 9. Esteatose macrovesicular |
| Relacionadas à cirurgia |
| 10. Tempo de isquemia fria |
| 11. Tempo de isquemia quente |
| 12. Uso de concentrado de hemácias na cirurgia |
| 13. Uso de outros hemoderivados na cirurgia |
| Relacionadas ao receptor |
| 14. Sexo |
| 15. Idade |
| 16. Etnia |
| 17. Índice de massa corporal |
| 18. Tipo sanguíneo |
| 19. Indicação do transplante hepático |
| 20. Situação especial |
| 21. Procedência (casa, enfermaria ou UTI) |
| 22. Pontuação do escore MELD |

UTI: unidade de terapia intensiva; MELD: *Model of End-Stage Liver Disease.*

## 2.6 Análise estatística

Inicialmente, os dados foram descritos considerando para as variáveis quantitativas: a média, o desvio-padrão, mínimo, máximo, mediana e quartis. Para as variáveis qualitativas foram consideradas apenas as tabelas de frequência. Análises gráficas também foram realizadas para auxiliar na interpretação dos resultados.[80]

Os modelos de regressão logística binomial em abordagens simples e múltipla foram utilizados para determinar o impacto das variáveis explicativas nos desfechos de interesse do pesquisador de forma multivariada.[81,82] As variáveis explicativas com nível de significância de até 20%, na abordagem simples elencadas no parágrafo anterior, entraram na seleção de variáveis do modelo de regressão múltiplo. A análise de multicolinearidade foi realizada antes do método de seleção de variáveis "*stepwise*" e os diagnósticos dos resíduos dos modelos foram aplicados de acordo com as variáveis explicativas.[83]

O conjunto de dados para modelagem foi composto dos pacientes de 2009 a 2019 e foi dividida em base de treino (65% da base original) e base de teste (35%

da base original); o pacote caTools foi utilizado para esta segmentação. Os dados de 2020 foram utilizados para avaliar o desempenho preditivo do modelo.

Os melhores pontos de corte para a separação entre os indivíduos com e sem DPE foram obtidos a partir da curva ROC e do critério de Youden. Tal procedimento possibilitou o cálculo das medidas acurácia, sensibilidade e especificidade da matriz de confusão. As áreas sob a curva ROC foram calculadas e comparadas por meio do teste de DeLong.[84] As relações entre as variáveis qualitativas foram avaliadas por testes de qui-quadrado ou testes exatos de Fisher, para uma variável categórica e uma quantitativa, testes de Mann-Whitney.[85]

A sobrevivência dos pacientes e dos enxertos foram estimadas usando o estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier com testes de *log-rank* para comparação de diferenças de curvas de sobrevida entre os grupos.[86] Foram avaliadas as sobrevidas dos pacientes e dos enxertos nos períodos de 30 dias, 90 dias, 1 ano, 2 anos e 3 anos após o transplante, acompanhadas de intervalo de confiança (IC) de 95%. As verificações de normalidade das variáveis foram realizadas pelo teste de Shapiro-Wilk.[87] Todas as probabilidades de significância (valores-p) apresentados foram do tipo bicaudal. O nível de significância adotado para essas análises foi de 5%. As análises foram executadas na linguagem computacional R, versão 4.1.[88]

## 2.7 Riscos e benefícios

Existe um risco mínimo de perda de confidencialidade de dados, entretanto o pesquisador principal e a equipe envolvida no projeto se comprometeram a fazer todo o possível para manter o sigilo dos dados. A análise estatística foi realizada com o banco de dados 100% deidentificado. Sob aspecto fisiológico, por ser um estudo retrospectivo e sem intervenção na população incluída, não há riscos associados.

Os benefícios do estudo são relacionados à melhor alocação de órgãos para transplante e seus ganhos diretos com a perspectiva de redução na morbidade e mortalidade associadas ao procedimento, à instituição precoce de suporte ao paciente com disfunção do enxerto hepático e, indiretamente, ao impacto social e financeiro que isto pode representar.

# 3 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em subtópicos para auxiliar no entendimento das análises estatísticas.

## 3.1 Análise descritiva

O estudo analisou 1436 prontuários de pacientes submetidos ao TH, entre os quais 1115 preencheram os critérios de inclusão.

Os dados demográficos relativos aos doadores estão representados na tabela 1. A média de idade foi de 43,63 anos em uma maioria de doadores homens. O tempo médio de internação na UTI foi de 5,32 dias e as causas *mortis* mais frequentes foram acidente vascular cerebral e trauma. Foi observada grande variação no pH arterial, entre 6,00 e 7,90, bem como no valor do sódio, que variou entre 113 e 200mEq/L. A lesão de I/R grau II foi a mais frequente, com ausência desse dado em 19 pacientes (1,72% da população). Em relação à esteatose, houve ausência desse dado em 106 pacientes (9,51% da amostra), com maior concentração dos achados na faixa moderada com 493 casos. Os dados de esteatose são os encontrados na biópsia tempo zero.

**Tabela 1.** Dados demográficos dos doadores

| Variável | Total |
|---|---|
| Sexo | |
| Feminino | 470 (42,15) |
| Masculino | 645 (57,85) |
| Idade (anos) | |
| Média (DP) | 43,63 (16,45) |
| Mediana [IIQ] | 46 [31 - 56] |
| Mínimo - Máximo | 2 - 82 |
| IMC (kg/m$^2$) | |
| Média (DP) | 25,68 (4,36) |
| Mediana [IIQ] | 25,51 [23,15 -27,77] |
| Mínimo - Máximo | 12,4 - 51,9 |
| Causa *mortis* | |
| AVC | 649 (58,21) |
| Anoxia | 47 (4,22) |
| Outros | 38 (3,41) |
| Trauma | 381 (34,17) |
| Dias de UTI | |
| Média (DP) | 5,32 (4,83) |
| Mediana [IIQ] | 4 [3 - 7] |
| Mínimo - Máximo | 0 - 77 |
| pH | |
| Média (DP) | 7,33 (0,16) |
| Mediana [IIQ] | 7,34 [7,27 - 7,41] |
| Mínimo - Máximo | 6 - 7,9 |
| Sódio | |
| Média (DP) | 154,44 (13,66) |
| Mediana [IIQ] | 153 [145 - 163] |
| Mínimo - Máximo | 113 - 200 |
| Lesão de isquemia/reperfusão | |
| I | 158 (14,17) |
| II | 496 (44,48) |
| III | 377 (33,81) |
| IV | 65 (5,82) |
| Não disponível | 19 (1,72) |
| Esteatose macroscópica | |
| Ausente | 249 (22,33) |
| Leve (< 30%) | 118 (10,58) |
| Moderada (30 a 59 %) | 493 (44,21) |
| Acentuada (≥ 60%) | 149 (13,37) |
| Não disponível | 106 (9,51) |

IMC: índice de massa corporal; AVC: acidente vascular cerebral; UTI: unidade de terapia intensiva. DP: desvio padrão. IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis); TH: transplante hepático. Valores expressos em n (%) para o sexo, causa *mortis*, lesão de isquemia/reperfusão e esteatose hepática (variáveis categóricas). Valores expressos em média, mediana e DP para idade, IMC, dias de UTI, pH e sódio (variáveis contínuas).

Os dados referentes ao transplante estão contidos na tabela 2. Em nosso estudo, o TIF teve variação entre 3 horas e 46 minutos a 14 horas e 2 minutos. O TIQ variou entre 21 minutos e 103 minutos. Em relação às transfusões, próximo a metade da população incluída recebeu concentrado de hemácias enquanto aproximadamente 1/3 recebeu outros hemoderivados.

**Tabela 2.** Dados referentes à cirurgia do transplante

| Variável | Total |
|---|---|
| Tempo de isquemia fria (horas) | |
| Média (DP) | 08:22:02 (01:57:32) |
| Mediana [IIQ] | 08:11:00 [06:50:00 - 09:47:30] |
| Mínimo - Máximo | 03:46:00 - 14:02:00 |
| Tempo de isquemia quente (minutos) | |
| Média (DP) | 00:42:43 (00:09:55) |
| Mediana [IIQ] | 00:41:00 [00:35:00 - 00:49:00] |
| Mínimo - Máximo | 00:21:00 - 00:103:00 |
| Concentrado de hemácias | |
| Não | 537 (48,16) |
| Sim | 578 (51,84) |
| Outros hemoderivados | |
| Não | 776 (69,6) |
| Sim | 339 (30,4) |

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis). TH: transplante hepático. Valores expressos em n (%) para concentrado de hemácias e outros hemoderivados (variáveis categóricas). Valores expressos em média, mediana e DP para tempo de isquemia fria e tempo de isquemia quente (variáveis contínuas).

A tabela 3 agrega os dados referentes aos receptores. É possível observar que a maior parte é do gênero masculino, com média de idade de 52,45 anos. A etnia branca foi mais prevalente, enquanto o IMC teve variação de 14,69 e 46,87kg/m$^2$. Os tipos sanguíneos mais frequentes foram o tipo A e o tipo O. Entre as indicações mais comuns observamos o CHC e a cirrose por vírus da hepatite C (VHC). A maior parte dos receptores vieram dos seus domicílios e não possuíam situação especial na fila para o TH. O escore MELD teve média apurada de 21,66.

**Tabela 3.** Dados demográficos dos receptores

| Variável | Total |
|---|---|
| Sexo | |
| Feminino | 313 (28,07) |
| Masculino | 802 (71,93) |
| Idade (anos) | |
| Média (DP) | 52,45 (12,13) |
| Mediana [IIQ] | 55 [46,28 - 61] |
| Mínimo - Máximo | 18 – 78,4 |
| Etnia | |
| Branco | 785 (70,4) |
| Amarelo | 19 (1,7) |
| Negro | 59 (5,29) |
| Pardo | 252 (22,6) |
| IMC ($kg/m^2$) | |
| Média (DP) | 26,65 (4,91) |
| Mediana [IIQ] | 26,03 [23,44 - 29,73] |
| Mínimo - Máximo | 14,69 - 46,87 |
| Tipo sanguíneo | |
| O | 449 (40,27) |
| A | 448 (40,18) |
| AB | 53 (4,75) |
| B | 165 (14,8) |
| Indicação do TH | |
| VHC | 249 (22,33) |
| VHB | 34 (3,05) |
| CHC | 315 (28,25) |
| Álcool | 133 (11,93) |
| Criptogênica | 112 (10,04) |
| IHAG | 56 (5,02) |
| Outros | 216 (19,37) |
| Situação especial | |
| Nenhuma | 640 (57,4) |
| CHC | 336 (30,13) |
| Ascite refratária | 11 (0,99) |
| Encefalopatia | 8 (0,72) |
| Outros | 120 (10,76) |
| Procedência | |
| Casa | 714 (64,04) |
| Enfermaria | 217 (19,46) |
| UTI | 184 (16,5) |
| Pontuação do escore MELD | |
| Média (DP) | 21,66 (9,73) |
| Mediana [IIQ] | 20 [14 - 29] |
| Mínimo - Máximo | 6 - 57 |

IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; MELD: *Model of End-Stage Liver Disease*; VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; CHC: carcinoma hepatocelular; IHAG: insuficiência hepática aguda grave; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis). TH: transplante hepático. Valores expressos em n (%) para sexo, etnia, tipo sanguíneo, indicação do TH, situação especial e procedência (variáveis categóricas). Valores expressos em média, mediana e DP para idade, IMC e pontuação do escore MELD (variáveis contínuas).

A tabela 4 nos mostra o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, com nível de significância 5%. Foi evidenciado que nenhuma das variáveis contínuas segue uma distribuição gaussiana, assim devemos interpretar os resultados dessas variáveis preferencialmente por meio das medidas de posição mediana e IIQ.

**Tabela 4.** Teste de normalidade – análise univariada

| Variável | Teste de normalidade |
|---|---|
| Idade (doador) | <0,001 |
| IMC (doador) | <0,001 |
| Dias de UTI (doador) | <0,001 |
| pH (doador) | <0,001 |
| Sódio (doador) | <0,001 |
| Tempo de isquemia fria (cirurgia) | <0,001 |
| Tempo de isquemia quente (cirurgia) | <0,001 |
| Idade (receptor) | <0,001 |
| IMC (receptor) | <0,001 |
| Pontuação do escore MELD (receptor) | <0,001 |

Teste de normalidade de Shapiro-Wilk (níveis de significância de 5%). IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; MELD*: Model of End-Stage Liver Disease*.

A tabela 5 agrega os dados sobre o seguimento clínico após o TH. A DPE foi diagnosticada em 34,17% da população, enquanto o NFPE teve incidência de 6,73% dos casos. A perda do enxerto transplantado ocorreu em 293 pacientes e a taxa de óbito foi de 18,48% (206 casos). A taxa de perda de seguimento foi inferior a 2% da população do estudo.

**Tabela 5.** Dados do seguimento clínico após o transplante

| Variável | Classes | Total |
|---|---|---|
| DPE | Não | 734 (65,83) |
| | Sim | 381 (34,17) |
| NFPE | Não | 1040 (93,27) |
| | Sim | 75 (6,73) |
| Perda enxerto | Não | 822 (73,72) |
| | Sim | 293 (26,28) |
| Óbito | Não | 909 (81,52) |
| | Sim | 206 (18,48) |

DPE: disfunção precoce do enxerto; NFPE: não funcionamento primário do enxerto. Valores expressos em n (%).

## 3.2 Abordagens simples

Os modelos de regressão logística simples para o desfecho disfunção do enxerto e as variáveis do doador, do receptor, da cirurgia e da patologia são mostradas na tabela 6. As variáveis que tiveram nível de significância inferior a 20% e que, portanto, foram selecionadas para a abordagem múltipla foram: IMC (doador), dias de UTI (doador), sódio (doador), lesão de I/R (patologia), esteatose macroscópica (patologia), TIQ (cirurgia), sexo (receptor), idade (receptor), etnia (receptor), procedência (receptor) e pontuação do escore MELD (receptor). A variável indicação do TH (receptor) não foi selecionada para a abordagem múltipla devido ao número baixo de pacientes na classe significante.

**Tabela 6.** Modelos de regressão logística simples

| | DPE | | Abordagem simples | |
|---|---|---|---|---|
| | **Não** | **Sim** | **RC (IC 95%)** | **Valor-p** |
| Sexo (doador), n (%) | | | | |
| Feminino | 286 (42,94) | 154 (41,07) | 1 | |
| Masculino | 380 (57,06) | 221 (58,93) | 1,009 (0,735 - 1,388) | 0,954 |
| Idade (doador) | | | | |
| Média (DP) | 43,05 (17,12) | 44,93 (15,13) | | |
| Mediana [IIQ] | 45 [29 - 56] | 48 [34 - 57] | 1,006 (0,997 - 1,016) | 0,206 |
| IMC (doador) | | | | |
| Média (DP) | 25,23 (4,36) | 26,56 (4,28) | | |
| Mediana [IIQ] | 24,99 [22,59 - 27,51] | 26,12 [23,88 - 29,3] | 1,052 (1,016 - 1,090) | **0,005** |
| Causa *mortis* (doador), n (%) | | | | |
| AVC | 381 (57,21) | 223 (59,47) | 1 | |
| Anoxia | 29 (4,35) | 17 (4,53) | 1,119 (0,496 - 2,431) | 0,778 |
| Outros | 27 (4,05) | 11 (2,93) | 1,119 (0,496 - 2,431) | 0,778 |
| Trauma | 229 (34,38) | 124 (33,07) | 0,943 (0,672 - 1,320) | 0,737 |
| Dias de UTI (doador) | | | | |
| Média (DP) | 5,06 (4,08) | 5,82 (6,02) | | |
| Mediana [IIQ] | 4 [2 - 7] | 4 [3 - 7] | 1,025 (0,994 - 1,061) | **0,124** |
| pH (doador) | | | | |
| Média (DP) | 7,33 (0,16) | 7,31 (0,18) | | |
| Mediana [IIQ] | 7,35 [7,27 - 7,42] | 7,34 [7,26 - 7,4] | 0,595 (0,236 - 1,484) | 0,262 |
| Sódio (doador) | | | | |
| Média (DP) | 152,99 (13,21) | 157,99 (14,17) | | |
| Mediana [IIQ] | 152 [144 - 161] | 158 [148 - 168] | 1,029 (1,017 - 1,041) | **<0,001** |
| Lesão de isquemia/reperfusão (patologia), n (%) | | | | |
| I | 109 (16,77) | 42 (11,29) | 1 | |
| II | 308 (47,38) | 150 (40,32) | 1,144 (0,709 - 1,879) | 0,586 |
| III | 210 (32,31) | 144 (38,71) | 1,568 (0,960 - 2,600) | **0,076** |
| IV | 23 (3,54) | 36 (9,68) | 4,603 (2,165 - 10,171) | **<0,001** |
| Esteatose macroscópica (patologia), n (%) | | | | |
| Ausente | 168 (28,57) | 52 (14,69) | 1 | |
| Grave | 274 (46,6) | 194 (54,8) | 1,871 (1,245 - 2,824) | **0,003** |
| Leve | 87 (14,8) | 55 (15,54) | 0,699 (0,479 - 1,016) | **0,061** |
| Moderada | 59 (10,03) | 53 (14,97) | 1,285 (0,916 - 1,81) | **0,149** |

continua...

...continuação

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Tempo de isquemia quente (cirurgia) | | | | |
| Média (DP) | 00:42:28 (00:09:37) | 00:44:50 (00:09:46) | | |
| Mediana [IIQ] | 00:40:30 [00:35:00 - 00:48:00] | 00:43:00 [00:39:00 - 00:51:00] | 1,020 (1,004 - 1,036) | **0,014** |
| Tempo de isquemia fria (cirurgia) | | | | |
| Média (DP) | 08:24:57 (01:52:47) | 08:36:23 (02:03:27) | | |
| Mediana [IIQ] | 08:15:00 [07:00:00 - 09:38:00] | 08:30:00 [06:51:30 - 10:20:00] | 1,001 (0,999 - 1,002) | 0,376 |
| Concentrado de hemácias (cirurgia), n (%) | | | | |
| Não | 327 (49,1) | 180 (48) | 1 | |
| Sim | 339 (50,9) | 195 (52) | 1,041 (0,760 - 1,425) | 0,801 |
| Outros hemoderivados (cirurgia), n (%) | | | | |
| Não | 465 (69,82) | 258 (68,8) | 1 | |
| Sim | 201 (30,18) | 117 (31,2) | 1,133 (0,808 - 1,583) | 0,466 |
| Sexo (receptor), n (%) | | | | |
| Feminino | 172 (25,83) | 122 (32,53) | 1 | |
| Masculino | 494 (74,17) | 253 (67,47) | 0,618 (0,439 - 0,869) | **0,006** |
| Idade (receptor) | | | | |
| Média (DP) | 52,69 (11,99) | 52,02 (11,98) | 1 | |
| Mediana [IIQ] | 55 [47 - 61] | 54,4 [46 - 61] | 0,982 (0,969 - 0,995) | **0,007** |
| Etnia (receptor), n (%) | | | | |
| Branco | 484 (72,67) | 259 (69,07) | 1 | |
| Amarelo | 10 (1,5) | 6 (1,6) | 0,403 (0,020 - 2,531) | 0,410 |
| Negro | 31 (4,65) | 23 (6,13) | 1,766 (0,830 - 3,717) | **0,133** |
| Pardo | 141 (21,17) | 87 (23,2) | 1,541 (1,070 - 2,214) | **0,020** |
| IMC (receptor) | | | | |
| Média (DP) | 26,4 (4,95) | 26,91 (4,81) | | |
| Mediana [IIQ] | 25,81 [23,06 - 29,36] | 26,04 [23,79 - 30,1] | 1,016 (0,984 - 1,050) | 0,304 |
| Tipo sanguíneo (receptor), n (%) | | | | |
| O | 254 (38,14) | 164 (43,73) | 1 | |
| A | 275 (41,29) | 141 (37,6) | 0,946 (0,670 - 1,333) | 0,753 |
| AB | 33 (4,95) | 16 (4,27) | 1,202 (0,502 - 2,780) | 0,670 |
| B | 104 (15,62) | 54 (14,4) | 0,747 (0,446 - 1,229) | 0,259 |
| Indicação do TH (receptor), n (%) | | | | |
| CHC | 189 (28,38) | 111 (29,6) | 1 | |
| Álcool | 87 (13,06) | 37 (9,87) | 0,935 (0,536 - 1,606) | 0,809 |
| Cripto | 63 (9,46) | 41 (10,93) | 0,997 (0,562 - 1,747) | 0,993 |
| IHAG | 25 (3,75) | 25 (6,67) | 1,562 (0,693 - 3,488) | 0,275 |

continua...

...continuação

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Outros | 124 (18,62) | 73 (19,47) | 1,129 (0,712 - 1,787) | 0,603 |
| VHB | 24 (3,6) | 5 (1,33) | 0,212 (0,033 - 0,770) | **0,042** |
| VHC | 154 (23,12) | 83 (22,13) | 1,048 (0,672 - 1,634) | 0,834 |
| Situação especial (receptor), n (%) | | | | |
| Não | 406 (60,96) | 207 (55,2) | 1 | |
| Sim | 260 (39,04) | 168 (44,8) | 1,149 (0,835 - 1,580) | 0,392 |
| Procedência (receptor), n (%) | | | | |
| Casa | 408 (61,26) | 257 (68,53) | 1 | |
| Enfermaria | 141 (21,17) | 66 (17,6) | 0,731 (0,488 - 1,083) | **0,122** |
| UTI | 117 (17,57) | 52 (13,87) | 0,750 (0,475 - 1,166) | 0,208 |
| Pontuação do escore MELD (receptor) | | | | |
| Média (DP) | 21,36 (9,63) | 22,09 (9,84) | | |
| Mediana [IIQ] | 20 [13 - 29] | 21 [14,5 - 29] | 1,016 (1,000 - 1,033) | **0,049** |

Teste de Wald (níveis de significância de 5%). IIQ: intervalo interquartil (1º e 3º quartis). DP: desvio padrão. Valores expressos em n (%), média e mediana. IMC: índice de massa corporal; AVC: acidente vascular cerebral; UTI: unidade de terapia intensiva; TH: transplante hepático; VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; CHC: carcinoma hepatocelular; IHAG: insuficiência hepática aguda grave; MELD: *Model of End-Stage Liver Disease*.

## 3.3 Análise de multicolinearidade

A tabela 7 retorna os valores dos testes de multicolinearidade das variáveis contínuas, os quais podem trazer alguns problemas no momento da modelagem dos dados em caso de fator de inflação da variância (VIF – *variance inflation factor*) maior que 10. Nenhuma variável testada apresentou VIF acima do limite 10, assim podemos inferir que não há multicolinearidade.

**Tabela 7.** Análise de multicolinearidade

| Variável (VIF) | VIF - Completo |
|---|---|
| IMC (doador) | 1,04 |
| Dias de UTI (doador) | 1,02 |
| Sódio (doador) | 1,02 |
| Idade (receptor) | 1,01 |
| Pontuação do escore MELD (receptor) | 1,01 |
| Tempo de isquemia quente (cirurgia) | 1,00 |

IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; VIF: fator de inflação da variância; MELD: *model of end-stage liver disease.*

## 3.4 Modelo com variáveis pré-cirúrgicas

O ajuste de um modelo múltiplo com as variáveis pré-cirúrgicas para o desfecho disfunção do enxerto foi realizado e suas estimativas constam na tabela 8.

**Tabela 8.** Estimativa do modelo com variáveis pré-cirúrgicas

| Efeitos fixos | Estimativas | *Odds ratio* (IC 95%) | Valor-p |
|---|---|---|---|
| Intercepto | -6,592 | - | - |
| IMC (doador) | 0,055 | 1,056 (1,018 - 1,097) | 0,004 |
| Dias de UTI (doador) | 0,034 | 1,034 (1,001 - 1,071) | 0,044 |
| Sódio (doador) | 0,032 | 1,032 (1,02 - 1,045) | <0,001 |
| Sexo - masculino (receptor) | -0,541 | 0,582 (0,399 - 0,848) | 0,005 |
| Idade (receptor) | -0,014 | 0,986 (0,972 - 0,999) | 0,045 |
| Pontuação do escore MELD (receptor) | 0,040 | 1,041 (1,018 - 1,065) | <0,001 |
| Etnia - branco (receptor) | Ref. | - | - |
| Etnia - amarelo (receptor) | -1,169 | 0,311 (0,014 - 2,391) | 0,334 |
| Etnia - negro (receptor) | 0,370 | 1,447 (0,655 - 3,159) | 0,354 |
| Etnia - pardo (receptor) | 0,401 | 1,494 (1,012 - 2,202) | 0,043 |
| Procedência - casa (receptor) | Ref. | - | - |
| Procedência - enfermaria (receptor) | -0,740 | 0,477 (0,293 - 0,767) | 0,003 |
| Procedência - UTI (receptor) | -1,108 | 0,330 (0,179 - 0,597) | <0,001 |

Teste de Wald (níveis de significância de 5%). IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; MELD: *Model of End-Stage Liver Disease*.

Interpretações dos estimadores:

a) Índice de massa corporal (doador): a cada aumento em uma unidade do IMC do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 5,6% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

b) Dias de UTI (doador): a cada aumento em uma unidade nos dias de UTI do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 3,4% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

c) Sódio (doador): a cada aumento em uma unidade do sódio do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 3,2% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

d) Sexo (receptor) – masculino: o paciente receptor do sexo masculino diminui suas chances em 41,8% de ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

e) Idade (receptor): a cada aumento em uma unidade de idade do receptor a chance de o paciente ter disfunção do enxerto diminui em 1,4% mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

f) Pontuação do escore MELD (receptor): a cada aumento em uma unidade na pontuação do escore MELD do receptor, aumenta em 4,1% a chance de o paciente ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

g) Etnia (receptor) - pardo: paciente receptor da etnia parda aumenta suas chances em 49,4% de o paciente ter disfunção do enxerto em comparação aos pacientes com etnia branca (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

h) Procedência (receptor) - enfermaria: pacientes receptores procedentes de enfermaria diminuem suas chances em 52,3% de ter disfunção do enxerto em comparação aos pacientes receptores procedentes de casa (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

i) Procedência (receptor) – UTI: pacientes receptores procedentes de UTI diminuem suas chances em 67,0 % de ter disfunção do enxerto em comparação com os pacientes receptores que procedem de casa (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

O modelo ajustado, em termos dos logitos, fica expresso por:

$$\ln\left(\frac{\hat{\theta}(x_i)}{1-\hat{\theta}(x_i)}\right) = logit\left(\hat{\theta}(x_i)\right) = -6{,}592 + 0{,}055x_1 + 0{,}034x_2 + 0{,}032x_3 - 0{,}541x_{41} - 0{,}014x_5 + 0{,}040x_6 - 1{,}169x_{71} + 0{,}370x_{72} + 0{,}401x_{73} - 0{,}740x_{81} - 1{,}108x_{82}.$$

$$\begin{cases} x_1 = IMC\ (Doador) \\ x_2 = Dias\ de\ UTI\ (Doador) \\ x_3 = S\acute{o}dio\ (Doador) \\ x_{41} = Sexo - Masculino\ (Receptor) \\ x_5 = Idade\ (Receptor) \\ x_6 = MELD\ (Receptor) \\ x_{71} = Etnia - Amarelo\ (Receptor) \\ x_{72} = Etnia - Negro\ (Receptor) \\ x_{73} = Etnia - Pardo\ (Receptor) \\ x_{81} = Procedência - Enfermaria\ (Receptor) \\ x_{82} = Procedência - UTI\ (Receptor) \end{cases}$$

Em que $x_1$ = IMC (Doador), $x_2$ = dias de UTI (Doador) e $x_3$ = sódio (Doador). $x_{41}$ = 1 se sexo (Receptor) igual masculino e 0, se sexo (Receptor) igual feminino. $x_5$ = idade (Receptor) e $x_6$ = valor de MELD TX (Receptor). O $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (1,0,0) é etnia (Receptor) - amarelo, $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,1,0) é etnia (Receptor) - negro, $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,0,1) é etnia (Receptor) - pardo e $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,0,0) é etnia (Receptor) – branco. O $(x_{81}, x_{82})$ = (1,0) é procedência (Receptor) – enfermaria, $(x_{81}, x_{82})$ = (0,1) é procedência (Receptor) – UTI e $(x_{81}, x_{82})$ = (0,0) é procedência (Receptor) – casa.

Na tabela 9 é apresentada a acurácia, sensibilidade e especificidade do modelo final aplicado no conjunto de dados de treinamento, dados de teste e dados de desempenho para os desfechos disfunção precoce do enxerto e NFPE, após o cálculo do ponto de corte. Os valores obtidos para o desfecho disfunção do enxerto foram: dados de treinamento (acurácia =0,637, sensibilidade = 0,734 e especificidade = 0,582), dados de teste (acurácia = 0,563, sensibilidade = 0,710, especificidade = 0,481) e dados de desempenho (acurácia = 0,541, sensibilidade = 0,500, especificidade = 0,544). Verificamos uma diminuição nos valores das três medidas para os dados de teste e dados de desempenho em relação aos dados de treinamento.

Os valores obtidos para o desfecho NFPE foram: dados de treinamento (acurácia =0,505, sensibilidade = 0,651 e especificidade = 0,485), dados de

teste (acurácia = 0,467, sensibilidade = 0,727, especificidade = 0,431) e dados de desempenho (acurácia = 0,527, sensibilidade = 0,400, especificidade = 0,536). Verificamos uma diminuição nos valores de acurácia e especificidade de dados de teste em relação aos dados de treinamento, a sensibilidade aumentou nos dados de teste. Verificamos uma diminuição nos valores das três medidas para os dados de desempenho em relação aos dados de treinamento.

A curva ROC e o valor de *area under the curve* (AUC), 0,700 são mostrados na figura 1 e o ponto de corte utilizado para calcular os valores de qualidade de ajuste do modelo da tabela 9 foi 0,3271241. As análises dos resíduos do modelo encontram-se na figura 2. Os resíduos "*Pearson"* e "*Deviance"* encontram-se com uma distribuição aparentemente normal e dentro do intervalo -2,5 e 2,5. Os pontos de dispersão dos resíduos "*Binned*" estão em sua grande maioria dentro das bandas de intervalo. Assim não foi encontrado nenhuma discrepância na análise dos resíduos.

Na figura 3 é mostrado o nomograma do modelo estimado na tabela 8. Nele são encontradas variáveis utilizadas no modelo e o total de pontuação possível de ser obtida pelo modelo é um escore de risco de disfunção do enxerto estimado.

**Tabela 9.** Matriz de confusão do modelo com variáveis pré-cirúrgicas

| **Classificação prevista** | **Classificação DPE** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Dados de treinamento** | | **Dados de teste** | | **Dados de desempenho** | |
| | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** |
| Sim | 179 | 181 | 93 | 121 | 3 | 31 |
| Não | 65 | 252 | 38 | 112 | 3 | 37 |
| Acurácia | 0,637 | | 0,563 | | 0,541 | |
| Sensibilidade | 0,734 | | 0,710 | | 0,500 | |
| Especificidade | 0,582 | | 0,481 | | 0,544 | |
| **Classificação prevista** | **Classificação NFPE** | | | | | |
| | **Dados de treinamento** | | **Dados de teste** | | **Dados de desempenho** | |
| | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** |
| Sim | 54 | 306 | 32 | 182 | 2 | 32 |
| Não | 29 | 288 | 12 | 138 | 3 | 37 |
| Acurácia | 0,505 | | 0,467 | | 0,527 | |
| Sensibilidade | 0,651 | | 0,727 | | 0,400 | |
| Especificidade | 0,485 | | 0,431 | | 0,536 | |

Ponto de corte = 0,3271241 (ponto ideal de índice Youden). DPE: disfunção precoce do enxerto; NFPE: não funcionamento primário do enxerto.

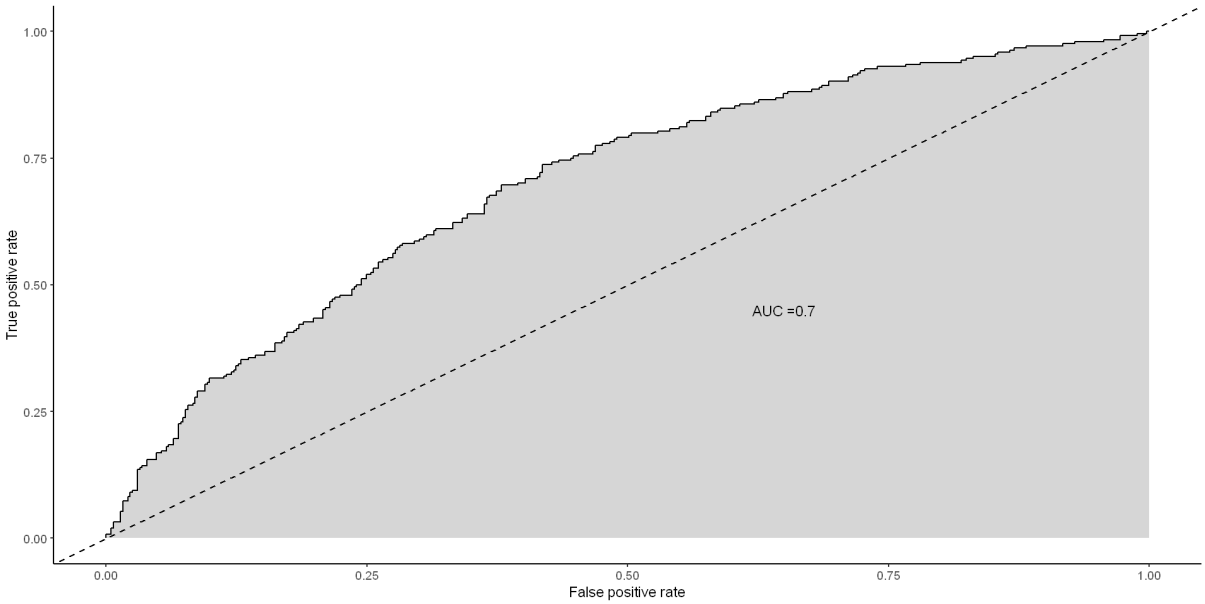


**Figura 1.** Curva ROC do modelo com variáveis pré-cirúrgicas

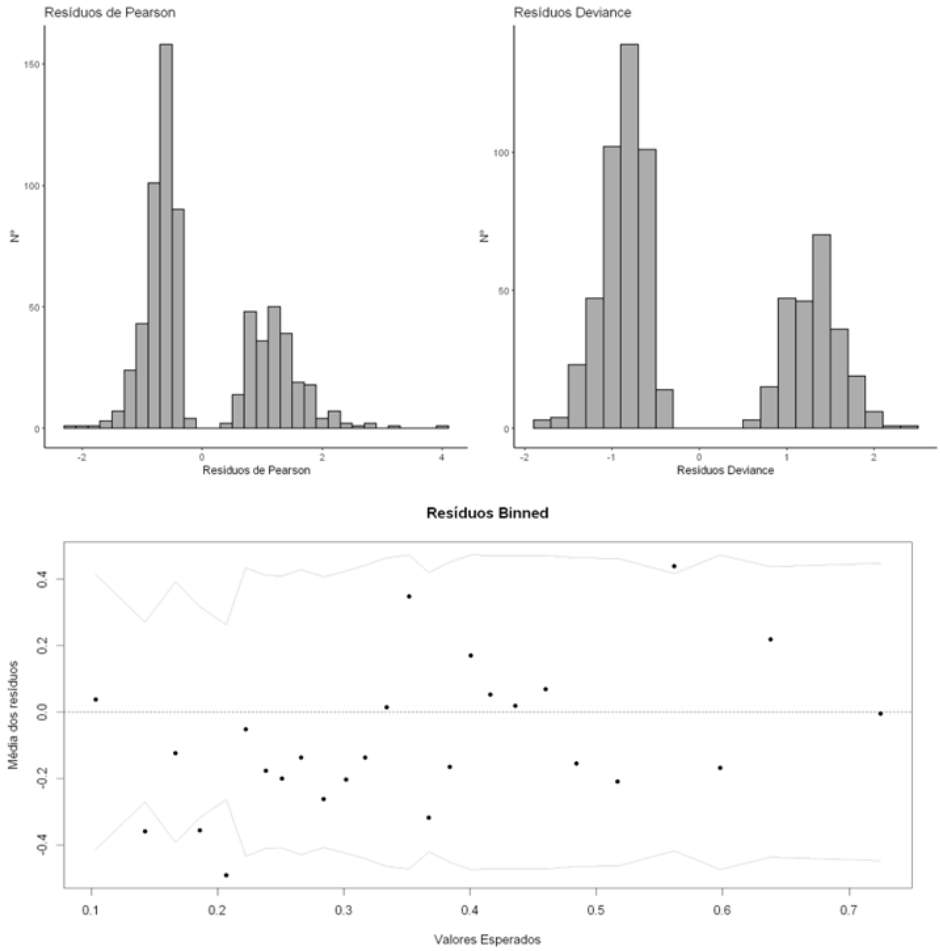


**Figura 2.** Análise dos resíduos do modelo com variáveis pré-cirúrgicas

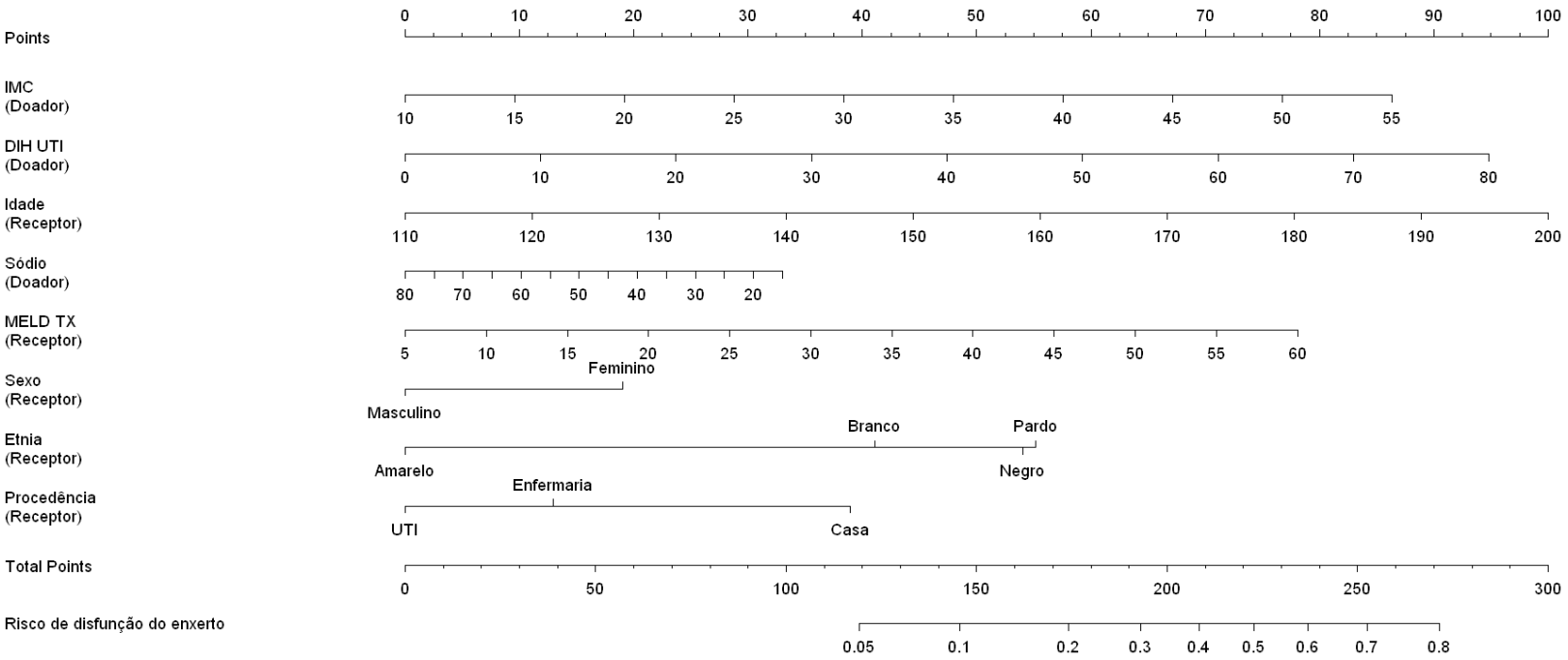


**Figura 3.** Nomograma do modelo com variáveis pré-cirúrgicas

### 3.5 Modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas

O ajuste de um modelo múltiplo para as variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas para o desfecho disfunção do enxerto foi realizado e suas estimativas encontram-se na tabela 10.

**Tabela 10.** Estimativa do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas

| Efeitos fixos | Estimativas | *Odds ratio* (IC 95%) | Valor-p |
|---|---|---|---|
| Intercepto | -7,557 | - | - |
| IMC (doador) | 0,056 | 1,058 (1,019 - 1,099) | 0,003 |
| Dias de UTI (doador) | 0,035 | 1,035 (1,002 - 1,072) | 0,039 |
| Sódio (doador) | 0,031 | 1,032 (1,019 - 1,045) | <0,001 |
| Sexo - masculino (receptor) | -0,561 | 0,570 (0,39 - 0,833) | 0,004 |
| Idade (receptor) | -0,015 | 0,985 (0,971 - 0,999) | 0,035 |
| Pontuação do escore MELD (receptor) | 0,041 | 1,041 (1,018 - 1,066) | <0,001 |
| Etnia - branco (receptor) | Ref. | - | - |
| Etnia - amarelo (receptor) | -1,171 | 0,310 (0,013 - 2,538) | 0,347 |
| Etnia - negro (receptor) | 0,355 | 1,426 (0,641 - 3,136) | 0,377 |
| Etnia - pardo (receptor) | 0,416 | 1,516 (1,024 - 2,241) | 0,037 |
| Procedência - casa (receptor) | Ref. | - | - |
| Procedência - enfermaria (receptor) | -0,762 | 0,467 (0,286 - 0,752) | 0,002 |
| Procedência - UTI (receptor) | -1,134 | 0,322 (0,174 - 0,583) | <0,001 |
| Tempo de isquemia quente (cirurgia) | 0,023 | 1,023 (1,006 - 1,04) | 0,007 |

Teste de Wald (níveis de significância de 5%). IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal UTI: unidade de terapia intensiva; MELD: *Model of End-Stage Liver Disease.*

Interpretações dos estimadores:

a) Índice de massa corporal (doador) - a cada aumento em uma unidade do IMC do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 5,8% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

b) Dias de UTI (doador) - a cada aumento em uma unidade nos dias de UTI do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 3,5% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

c) Sódio (doador): a cada aumento em uma unidade do sódio do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 3,2% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

d) Sexo (receptor) – masculino: o paciente receptor do sexo masculino diminui suas chances em 43,0% de ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

e) Idade (receptor): a cada aumento em uma unidade de idade do receptor a chance de o paciente ter disfunção do enxerto diminui em 1,5% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

f) Pontuação do escore MELD (receptor): a cada aumento em uma unidade na pontuação do escore MELD do receptor, aumenta em 4,1% a chance de o paciente ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

g) Etnia (receptor) - pardo: paciente receptor da etnia parda aumenta suas chances em 51,6% de o paciente ter disfunção do enxerto em comparação aos pacientes com etnia branca (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

h) Procedência (receptor) - enfermaria: pacientes receptores procedentes de enfermaria diminuem suas chances em 53,3% de ter disfunção do enxerto em comparação aos pacientes receptores procedentes de casa (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

i) Procedência (receptor) – UTI: pacientes receptores procedentes de UTI diminuem suas chances em 67,8 % de ter disfunção do enxerto em comparação com os pacientes receptores que procedem de casa (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

j) Tempo de isquemia quente (cirurgia): a cada aumento em uma unidade do TIQ da cirurgia, aumenta em 2,3% a chance de o paciente ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

O modelo ajustado, em termos dos logitos, fica expresso por:

$$\ln\left(\frac{\hat{\theta}(x_i)}{1-\hat{\theta}(x_i)}\right) = logit\left(\hat{\theta}(x_i)\right) = -7{,}557 + 0{,}056x_1 + 0{,}035x_2 + 0{,}031x_3 - 0{,}561x_{41} - 0{,}015x_5 + 0{,}041x_6 - 1{,}171x_{71} + 0{,}355x_{72} + 0{,}416x_{73} - 0{,}762x_{81} - 1{,}134x_{82} + 0{,}023x_9.$$

$$\begin{cases} x_1 = IMC\ (Doador) \\ x_2 = Dias\ de\ UTI\ (Doador) \\ x_3 = S\acute{o}dio\ (Doador) \\ x_{41} = Sexo - Masculino\ (Receptor) \\ x_5 = Idade\ (Receptor) \\ x_6 = MELD\ (Receptor) \\ x_{71} = Etnia - Amarelo\ (Receptor) \\ x_{72} = Etnia - Negro\ (Receptor) \\ x_{73} = Etnia - Pardo\ (Receptor) \\ x_{81} = Procedência - Enfermaria\ (Receptor) \\ x_{82} = Procedência - UTI\ (Receptor) \\ x_9 = \text{TIQ (Cirurgia)} \end{cases}$$

Em que $x_1$ = IMC (Doador), $x_2$ = dias de UTI (Doador) e $x_3$ = sódio (Doador). $x_{41}$ = 1 se sexo (Receptor) igual masculino e 0, se sexo (Receptor) igual feminino. $x_5$ = idade (Receptor) e $x_6$ = valor de MELD TX (Receptor). O $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (1,0,0) é etnia (Receptor) - amarelo, $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,1,0) é etnia (Receptor) - negro, $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,0,1) é etnia (Receptor) - pardo e $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,0,0) é etnia (Receptor) – branco. O $(x_{81}, x_{82})$ = (1,0) é procedência (Receptor) – enfermaria, $(x_{81}, x_{82})$ = (0,1) é procedência (Receptor) – UTI e $(x_{81}, x_{82})$ = (0,0) é procedência (Receptor) – casa. $x_9$ = valor de TIQ (Cirurgia).

Na tabela 11 é apresentada a acurácia, sensibilidade e especificidade do modelo final aplicado no conjunto de dados de treinamento, dados de teste e dados de desempenho para os desfechos DPE e NFPE, após o cálculo do ponto de corte. Os valores obtidos para o desfecho disfunção precoce do enxerto foram: dados de treinamento (acurácia = 0,672, sensibilidade = 0,599 e especificidade = 0,714), dados de teste (acurácia = 0,615, sensibilidade = 0,573, especificidade = 0,640) e dados de desempenho (acurácia = 0,757, sensibilidade = 0,500, especificidade = 0,779). Verificamos uma diminuição nos valores das três medidas para os dados de teste em relação aos dados de treinamento. Para os dados de desempenho há um aumento nos valores de acurácia e especificidade em relação aos dados de treinamento e dados de teste, mas a sensibilidade diminui em relação aos dois conjuntos de dados.

Os valores obtidos para o desfecho NFPE foram: dados de treinamento (acurácia =0,609, sensibilidade = 0,530 e especificidade = 0,620), dados de teste (acurácia = 0,585, sensibilidade = 0,591, especificidade = 0,584) e dados de desempenho (acurácia = 0,743, sensibilidade = 0,400, especificidade = 0,768). Verificamos uma diminuição nos valores de acurácia e especificidade de dados de teste

em relação aos dados de treinamento, a sensibilidade aumentou nos dados de teste. Para os dados de desempenho há um aumento nos valores de acurácia e especificidade em relação aos dados de treinamento e dados de teste, mas a sensibilidade diminui em relação aos dois conjuntos de dados.

A curva ROC e o valor de AUC (0,709) é mostrado na figura 4 e o ponto de corte utilizado para calcular os valores de qualidade de ajuste do modelo da tabela 11 foi 0,3835403. As análises dos resíduos do modelo encontram-se na figura 5. Os resíduos "*Pearson*" e "*Deviance*" encontram-se com uma distribuição aparentemente normal e dentro do intervalo -2,5 e 2,5. Os pontos de dispersão dos resíduos "*Binned*" estão em sua grande maioria dentro das bandas de intervalo. Assim não foi encontrada nenhuma discrepância na análise dos resíduos.

Na figura 6 é mostrado o nomograma do modelo estimado na tabela 10. Nele são encontradas variáveis utilizadas no modelo, o total de pontuação possível de ser obtida pelo modelo é um escore de risco de disfunção do enxerto estimado. O teste de razão de verossimilhança entre o modelo da tabela 10 *versus* o modelo da tabela 8 é significante (valor-p = 0,002), mostrando que a inclusão das variáveis cirúrgicas foi importante para melhorar a qualidade do ajuste do modelo. O teste de DeLong também não foi significante (valor-p = 0,1559), assim podemos dizer que não há uma diferença entre as curvas ROC dos modelos da tabela 8 e tabela 10.

**Tabela 11.** Matriz de confusão do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas

| **Classificação prevista** | **Classificação - DPE** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Dados de treinamento** | | **Dados de teste** | | **Dados de desempenho** | |
| | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** |
| Sim | 146 | 124 | 75 | 84 | 3 | 15 |
| Não | 98 | 309 | 56 | 149 | 3 | 53 |
| Acurácia | 0,672 | | 0,615 | | 0,757 | |
| Sensibilidade | 0,599 | | 0,573 | | 0,500 | |
| Especificidade | 0,714 | | 0,640 | | 0,779 | |
| **Classificação prevista** | **Classificação - NFPE** | | | | | |
| | **Dados de treinamento** | | **Dados de teste** | | **Dados de desempenho** | |
| | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** | **Sim** | **Não** |
| Sim | 44 | 226 | 26 | 133 | 2 | 16 |
| Não | 39 | 368 | 18 | 187 | 3 | 53 |
| Acurácia | 0,609 | | 0,585 | | 0,743 | |
| Sensibilidade | 0,530 | | 0,591 | | 0,400 | |
| Especificidade | 0,620 | | 0,584 | | 0,768 | |

Ponto de corte = 0,3835403 (ponto ideal de índice Youden). DPE: disfunção precoce do enxerto; NFPE: não funcionamento primário do enxerto.

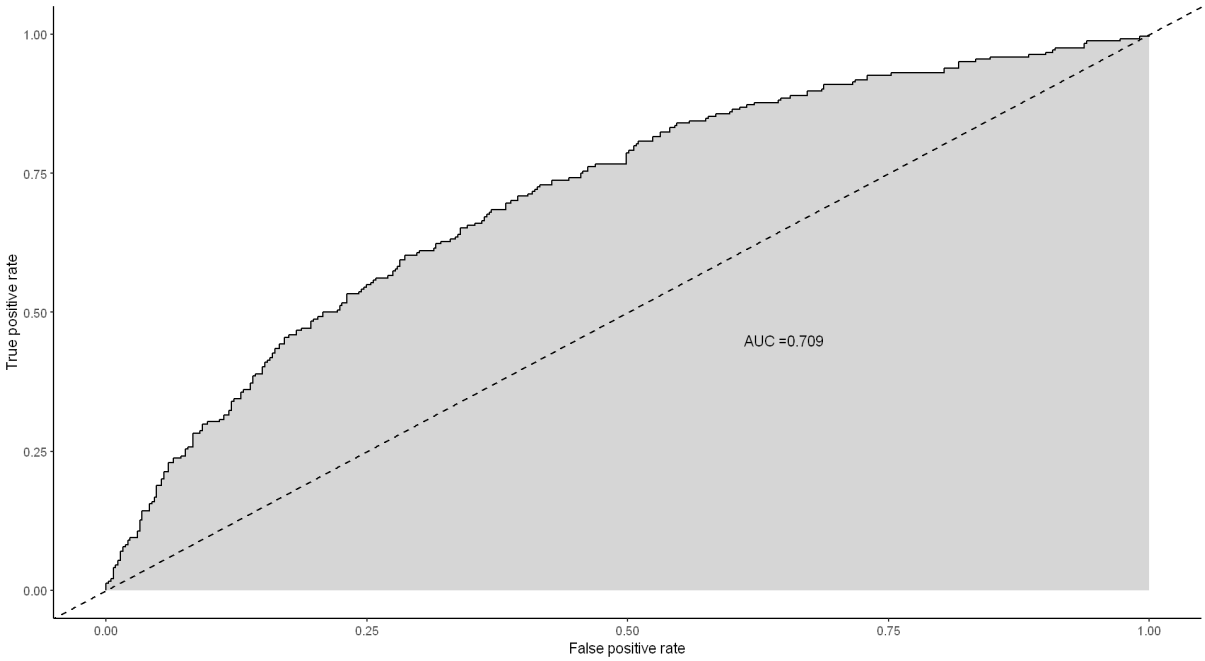


**Figura 4.** Curva ROC do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas

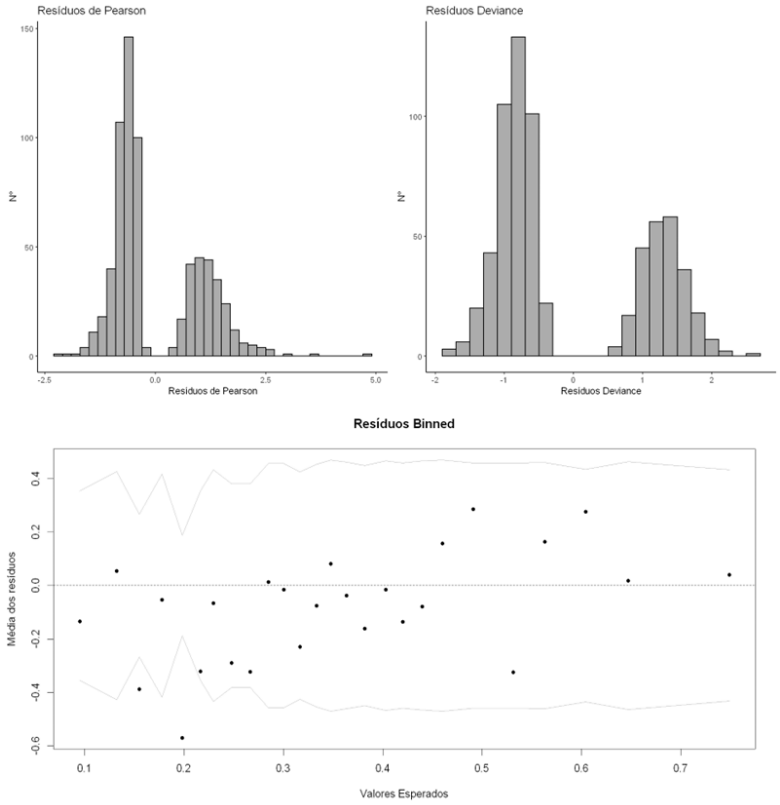


**Figura 5.** Análise dos resíduos do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas

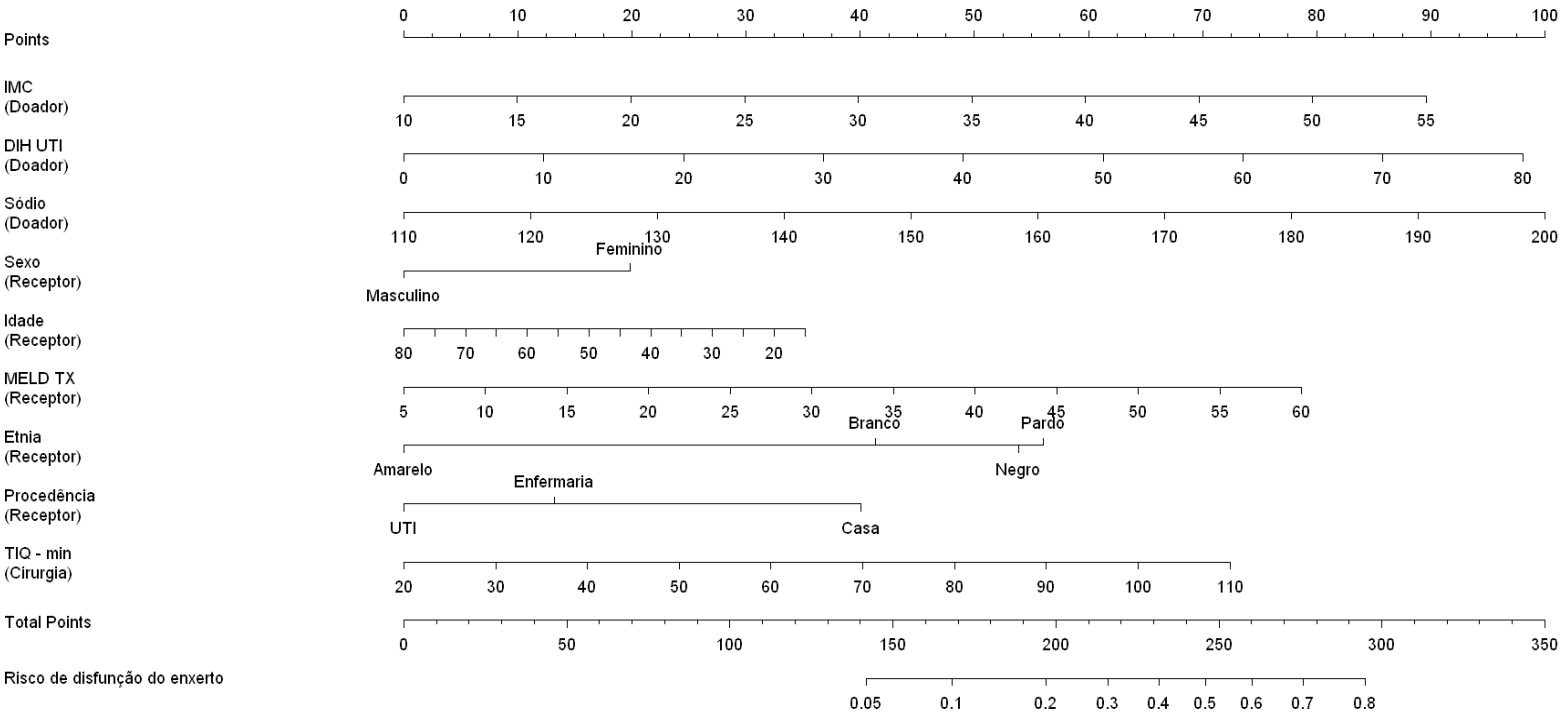


**Figura 6.** Nomograma do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas

### 3.6 Modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia

O ajuste de um modelo múltiplo para as variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia para o desfecho disfunção do enxerto foi realizado e suas estimativas encontram se na tabela 12.

**Tabela 12.** Estimativa do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia

| **Efeitos fixos** | **Estimativas** | ***Odds ratio* (IC 95%)** | **Valor-p** |
|---|---|---|---|
| Intercepto | -7,293 | - | - |
| IMC (doador) | 0,039 | 1,040 (1,000 - 1,083) | 0,050 |
| DIH UTI (doador) | 0,038 | 1,039 (1,005 - 1,076) | 0,025 |
| Sódio (doador) | 0,032 | 1,033 (1,02 - 1,046) | <0,001 |
| Sexo (receptor) - masculino | -0,568 | 0,567 (0,384 - 0,835) | 0,004 |
| Idade (receptor) | -0,016 | 0,984 (0,969 - 0,998) | 0,027 |
| Pontuação do escore MELD (receptor) | 0,039 | 1,039 (1,016 - 1,064) | 0,001 |
| Etnia - branco (receptor) | Ref. | - | - |
| Etnia - amarelo (receptor) | -1,144 | 0,318 (0,013 - 2,668) | 0,365 |
| Etnia - negro (receptor) | 0,482 | 1,619 (0,682 - 3,825) | 0,269 |
| Etnia - pardo (receptor) | 0,427 | 1,532 (1,029 - 2,278) | 0,035 |
| Procedência - casa (receptor) | Ref. | - | - |
| Procedência - enfermaria (receptor) | -0,705 | 0,494 (0,299 - 0,806) | 0,005 |
| Procedência - UTI (receptor) | -1,142 | 0,319 (0,171 - 0,583) | <0,001 |
| Tempo de isquemia quente (cirurgia) | 0,021 | 1,021 (1,004 - 1,039) | 0,016 |
| Lesão I/R - Harvesting I (patologia) | Ref. | - | - |
| Lesão I/R - Harvesting II (patologia) | 0,101 | 1,106 (0,653 - 1,901) | 0,710 |
| Lesão I/R - Harvesting III (patologia) | 0,341 | 1,406 (0,818 - 2,451) | 0,223 |
| Lesão I/R - Harvesting IV (patologia) | 1,478 | 4,383 (1,929 - 10,326) | <0,001 |

Teste de Wald (níveis de significância de 5%). IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; UTI: unidade de terapia intensiva; MELD: *Model of End-Stage Liver Disease*; Lesão I/R: lesão de isquemia/reperfusão.

Interpretações dos estimadores:

a) Índice de massa corporal (doador): a cada aumento em uma unidade do IMC do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 4,0% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

b) Dias de UTI (doador): a cada aumento em uma unidade nos dias de UTI do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 3,9% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

c) Sódio (doador): a cada aumento em uma unidade do sódio do doador a chance de o paciente ter disfunção do enxerto aumenta em 3,3% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

d) Sexo (receptor) – masculino: o paciente receptor do sexo masculino diminui suas chances em 43,3% de ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

e) Idade (receptor): a cada aumento em uma unidade de idade do receptor a chance de o paciente ter disfunção do enxerto diminui em 1,6% (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

f) Pontuação do escore MELD (receptor): a cada aumento em uma unidade na pontuação do escore MELD do receptor, aumenta em 3,9% a chance de o paciente ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

g) Etnia (receptor) - pardo: paciente receptor da etnia parda aumenta suas chances em 53,2% em comparação aos pacientes com etnia branca (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

h) Procedência (receptor) - enfermaria: pacientes receptores procedentes de enfermaria diminuem suas chances em 50,6% de ter disfunção do enxerto em comparação aos pacientes receptores procedentes de casa (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

i) Procedência (receptor) – UTI: pacientes receptores procedentes de UTI diminuem suas chances em 68,1 % de ter disfunção do enxerto em comparação com os pacientes receptores que procedem de casa (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

j) Tempo de isquemia quente (cirurgia): a cada aumento em uma unidade do TIQ da cirurgia aumenta em 2,1% a chance de o paciente ter disfunção do enxerto (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes);

k) Lesão de I/R (patologia) - Harvesting IV: o paciente que a lesão de I/R na patologia indica classificação Harvesting IV aumenta suas chances em 338,3% de ter disfunção do enxerto em comparação aos pacientes com lesão de I/R Harvesting I (mantêm-se as demais variáveis independentes constantes).

O modelo ajustado, em termos dos logitos, fica expresso por:

$$\ln\left(\frac{\hat{\theta}(x_i)}{1-\hat{\theta}(x_i)}\right) = logit\left(\hat{\theta}(x_i)\right) = -7{,}293 + 0{,}039x_1 + 0{,}038x_2 + 0{,}032x_3 - 0{,}568x_{41} - 0{,}016x_5 + 0{,}039x_6 - 1{,}144x_{71} + 0{,}482x_{72} + 0{,}427x_{73} - 0{,}705x_{81} - 1{,}142x_{82} + 0{,}021x_9 + 0{,}101x_{10.1} + 0{,}341x_{10.2} + 1{,}478x_{10.3}\,.$$

$$\begin{cases} x_1 = IMC\ (Doador) \\ x_2 = Dias\ de\ UTI\ (Doador) \\ x_3 = Sódio\ (Doador) \\ x_{41} = Sexo\ -\ Masculino\ (Receptor) \\ x_5 = \text{Idade}\ (Receptor) \\ x_6 = MELD\ (Receptor) \\ x_{71} = Etnia - Amarelo\ (Receptor) \\ x_{72} = Etnia\ -\ Negro\ (Receptor) \\ x_{73} = Etnia\ -\ Pardo\ (Receptor) \\ x_{81} = Procedência\ -\ Enfermaria\ (Receptor) \\ x_{82} = Procedência\ -\ UTI\ (Receptor) \\ x_9 = TIQ\ (Cirurgia) \\ x_{10.1} = \text{Harvesting}\ -\ \text{II (Patologia)} \\ x_{10.2} = \text{Harvesting (Patologia)} \\ x_{10.3} = \text{Harvesting}\ -\ \text{IV (Patologia)} \end{cases}$$

Em que $x_1$ = IMC (Doador), $x_2$ = DIH UTI (Doador) e $x_3$ = sódio (Doador). $x_{41}$ = 1 se sexo (Receptor) igual masculino e 0, se sexo (Receptor) igual Feminino. $x_5$ = idade (Receptor) e $x_6$ = valor de MELD TX (Receptor). O $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (1,0,0) é etnia (Receptor) - amarelo, $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,1,0) é etnia (Receptor) - negro, $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,0,1) é etnia (Receptor) - pardo e $(x_{71}, x_{72}, x_{73})$ = (0,0,0) é etnia (Receptor) – branco. O $(x_{81}, x_{82})$ = (1,0) é procedência (Receptor) – enfermaria, $(x_{81}, x_{82})$ = (0,1) é procedência (Receptor) – UTI e $(x_{81}, x_{82})$ = (0,0) é procedência (Receptor) – casa. $x_9$ = valor de time TIQ (Cirurgia). O $(x_{10.1}, x_{10.2}, x_{10.3})$ = (1,0,0) é Harvesting (Patologia) - II, $(x_{10.1}, x_{10.2}, x_{10.3})$ = (0,1,0) é Harvesting (Patologia) - III, $(x_{10.1}, x_{10.2}, x_{10.3})$ = (0,0,1) é Harvesting (Patologia) - IV e $(x_{10.1}, x_{10.2}, x_{10.3})$ = (0,0,0) é Harvesting (Patologia) - I.

Na tabela 13 é apresentada a acurácia, sensibilidade e especificidade do modelo final aplicado no conjunto de dados de treinamento, dados de teste e dados de desempenho para os desfechos DPE e NFPE, após o cálculo do ponto de corte. Os valores obtidos para o desfecho disfunção do enxerto foram: dados de treinamento (acurácia = 0,667, sensibilidade = 0,727 e especificidade = 0,632), dados de teste (acurácia = 0,607, sensibilidade = 0,677, especificidade = 0,568) e dados de desempenho (acurácia = 0,703, sensibilidade = 0,500, especificidade = 0, 710). Verificamos uma diminuição nos valores das três medidas para os dados de teste em relação aos dados de treinamento. Para os dados de desempenho há um aumento nos valores de acurácia e especificidade em relação aos dados de treinamento e dados de teste, mas a sensibilidade diminui em relação aos dois conjuntos de dados.

Os valores obtidos para o desfecho NFPE foram: dados de treinamento (acurácia =0,539, sensibilidade = 0,654 e especificidade = 0,522), dados de teste (acurácia = 0,524, sensibilidade = 0,682, especificidade = 0,502) e dados de desempenho (acurácia = 0,689, sensibilidade = 0,400, especificidade = 0,768). Verificamos uma diminuição nos valores de acurácia e especificidade de dados de teste em relação aos dados de treinamento, a sensibilidade aumentou nos dados de teste. Para os dados de desempenho há um aumento nos valores de acurácia e especificidade em relação aos dados de treinamento e dados de teste, mas a sensibilidade diminui em relação aos dois conjuntos de dados.

A curva ROC e o valor de AUC (0,723) é mostrado na figura 7 e o ponto de corte utilizado para calcular os valores de qualidade de ajuste do modelo da tabela 13 foi 0,3386672. As análises dos resíduos do modelo encontram-se na figura 8. Os resíduos "*Pearson*" e "*Deviance*" encontram-se com uma distribuição aparentemente normal e dentro do intervalo -2,5 e 2,5. Os pontos de dispersão dos resíduos "*Binned*" estão em sua grande maioria dentro das bandas de intervalo. Assim não foi encontrada nenhuma discrepância na análise dos resíduos.

Na figura 9 é mostrado o nomograma do modelo estimado na tabela 12. Nele são encontradas as variáveis utilizadas no modelo. O total de pontuação possível de ser obtida pelo modelo é um escore de risco de disfunção do enxerto estimado. O teste de razão de verossimilhança entre o modelo da tabela 12 *versus* o modelo da tabela 10 é significante (valor-p < 0,001), mostrando que a inclusão das variáveis de patologia foi importante para melhorar a qualidade do ajuste do modelo. O teste de DeLong também não foi significante (valor-p = 0,6411), assim não podemos dizer que há uma diferença entre as curvas ROC dos modelos da tabela 10 e tabela 12.

**Tabela 13.** Matriz de confusão do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia

| Classificação prevista | Classificação - DPE | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dados de treinamento | | Dados de teste | | Dados de desempenho | |
| | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não |
| Sim | 176 | 155 | 88 | 99 | 3 | 19 |
| Não | 66 | 266 | 42 | 130 | 3 | 49 |
| Acurácia | 0,667 | | 0,607 | | 0,703 | |
| Sensibilidade | 0,727 | | 0,677 | | 0,500 | |
| Especificidade | 0,632 | | 0,568 | | 0,721 | |
| **Classificação prevista** | **Classificação - NFPE** | | | | | |
| | Dados de treinamento | | Dados de teste | | Dados de desempenho | |
| | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não |
| Sim | 53 | 278 | 30 | 157 | 2 | 20 |
| Não | 28 | 304 | 14 | 158 | 3 | 49 |
| Acurácia | 0,539 | | 0,524 | | 0,689 | |
| Sensibilidade | 0,654 | | 0,682 | | 0,400 | |
| Especificidade | 0,522 | | 0,502 | | 0,710 | |

Ponto de corte = 0,3386672 (ponto ideal de índice Youden). DPE: disfunção precoce do enxerto; NFPE: não funcionamento primário do enxerto.

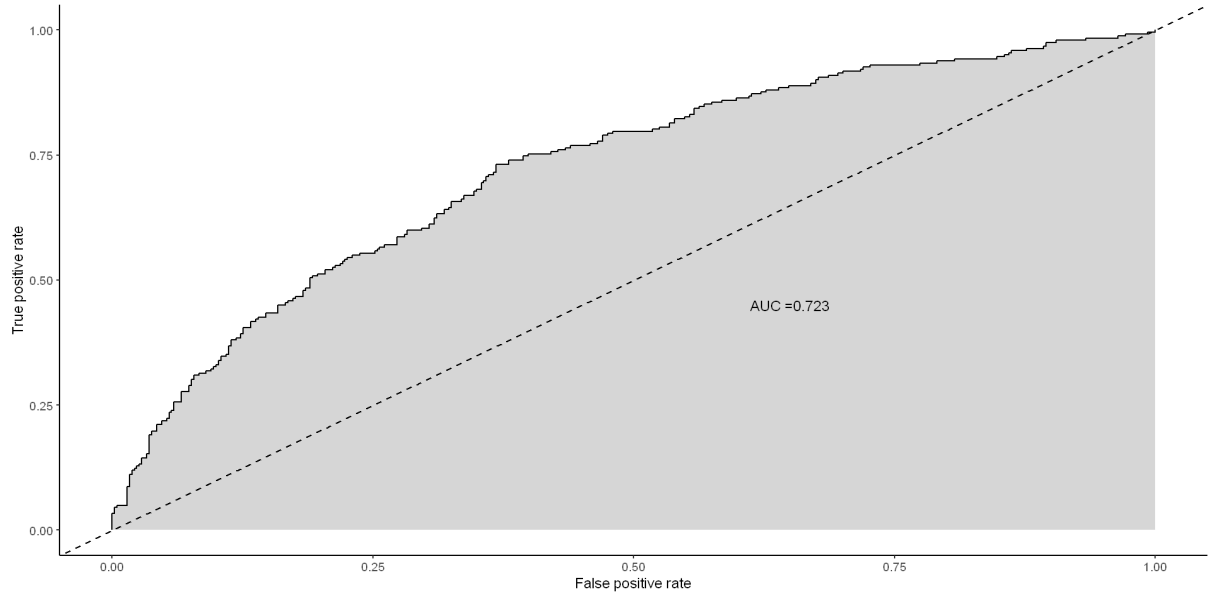


**Figura 7.** Curva ROC do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia

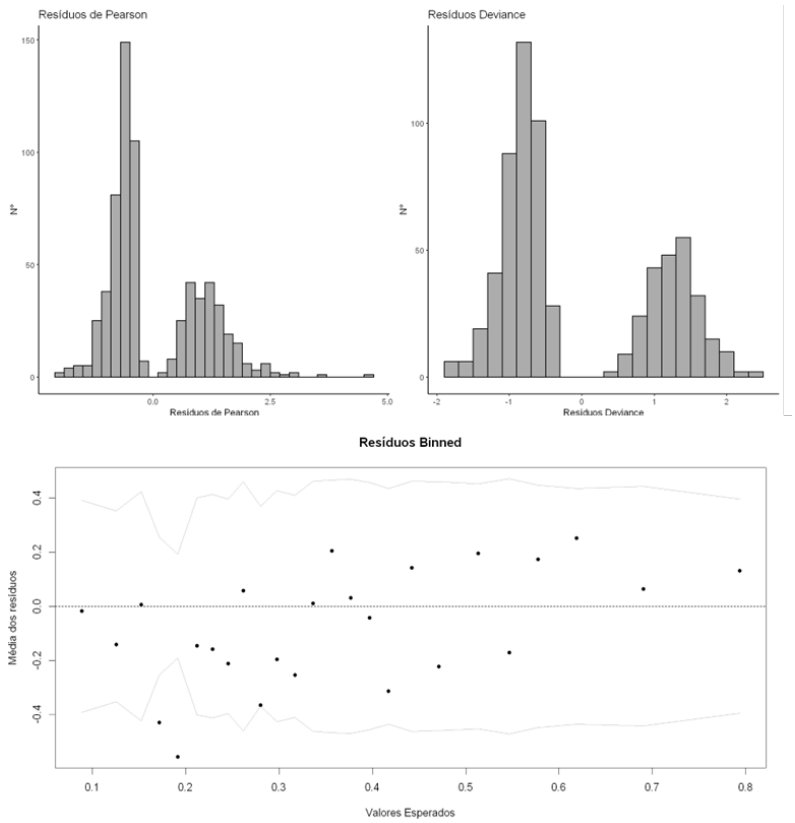


**Figura 8.** Análise dos resíduos do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia

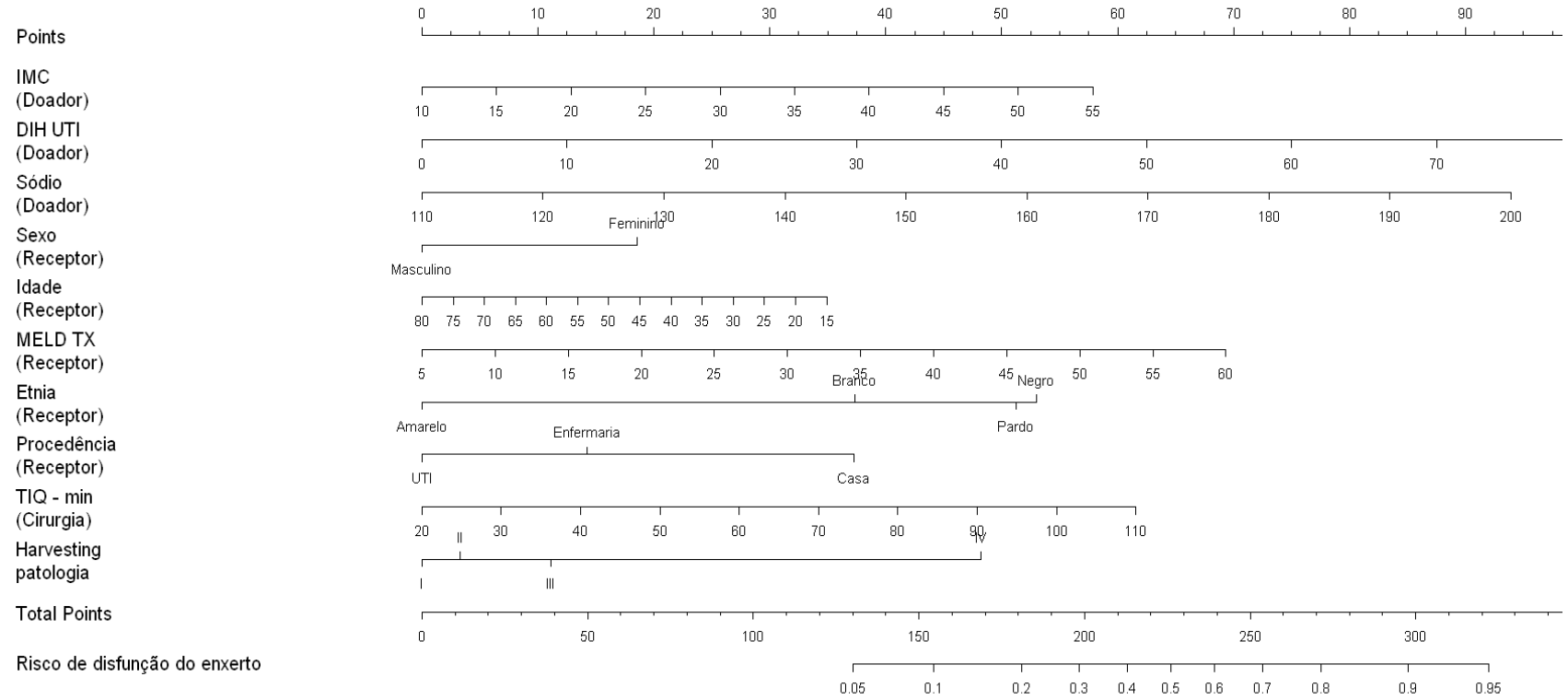


**Figura 9.** Nomograma do modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia

### 3.7 Comparação e escolha entre os modelos elaborados

A análise comparativa entre os testes de razão de verossimilhança evidenciou que a comparação entre o modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas *versus* o modelo apenas com variáveis pré-cirúrgicas foi significante (p=0,002). Da mesma forma, quando comparado o terceiro modelo (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia) com o segundo modelo (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas) foi encontrado nível de significância com p<0,001. Logo, a inclusão de variáveis melhorou a qualidade dos modelos e a análise crítica para a escolha do melhor modelo deve contemplar, se possível, aquele que agregar maior número de variáveis.

Em relação aos testes de DeLong, a comparação entre as áreas sob a curva do segundo modelo com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas *versus* o primeiro modelo apenas com variáveis pré-cirúrgicas não foi significante (p=0,1559). Da mesma forma, quando comparado o terceiro modelo (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia) com o segundo modelo (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas) também não foi encontrado nível de significância (p=0,6411). Os resultados dos testes de DeLong indicam que não há diferença entre as curvas ROC dos 3 modelos e que, por isso, os mesmos podem ser comparados.

Com base nos resultados dos testes de razão de verossimilhança e de DeLong, entendemos que o melhor modelo é aquele que agregar maior número de variáveis, considerando os objetivos deste trabalho. Dessa forma, a análise crítica da acurácia, sensibilidade e especificidade é importante para entender a capacidade preditiva de cada modelo e se há superioridade quando agregamos os dados da patologia. Essa análise é prioritária sobre o desempenho para o desfecho DPE, pois este é o objetivo principal do estudo.

A avaliação da relevância dos dados da patologia no modelo é importante pois o objetivo deste estudo é propor um escore que possa predizer o risco no momento da oferta ou logo após o TH. Sendo assim, o objetivo de um modelo que considere dados da patologia é verificar se há superioridade em relação aos demais modelos.

A comparação dos dados de acurácia, sensibilidade e especificidade entre o primeiro modelo (apenas variáveis pré-cirúrgicas) e o segundo modelo (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas), para o desfecho DPE, indica superioridade do modelo que

agrega as variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas. Esse resultado se consolida por meio da maior acurácia e especificidade do segundo modelo para os dados de treinamento, dados de teste e dados de desempenho conforme evidenciado nas tabelas 9 e 11. A análise dessas tabelas também evidencia o mesmo valor de sensibilidade (0,500) para os dados de desempenho dos dois modelos.

A comparação dos dados de acurácia, sensibilidade e especificidade entre o segundo modelo (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas) e o terceiro modelo (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia), para o desfecho DPE, não indica superioridade do modelo que agrega as variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas + dados da patologia. A análise das tabelas 11 e 13 evidenciam maior acurácia e especificidade do segundo modelo para os dados de treinamento, dados de teste e dados de desempenho. A análise dessas tabelas também evidencia o mesmo valor de sensibilidade (0,500) para os dados de desempenho dos dois modelos.

O segundo modelo, ou seja, aquele que agrega variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas (disponíveis no momento da oferta e no pós-operatório imediato) foi o que teve melhor desempenho e, portanto, o balizador do escore proposto neste trabalho.

O escore para disfunção do enxerto é então melhor representado na tabela 14, conforme correlação de pontos exibido no nomograma do modelo 2, apresentado anteriormente na figura 6.

**Tabela 14.** Escore de risco para disfunção precoce do enxerto hepático

| **Pontos** | **Risco de disfunção (%)** |
|---|---|
| 1 - 140 | < 5 |
| 140 - 195 | 5 - 20 |
| 195 - 230 | 20 - 40 |
| 230 - 260 | 40 - 60 |
| 260 - 295 | 60 - 80 |
| > 295 | > 80 |

## 3.8 Avaliação da relação entre disfunção precoce do enxerto e sobrevivência do paciente e do enxerto

A tabela 15 evidencia a relação entre a disfunção precoce do enxerto e a sobrevivência do enxerto e do paciente. A ocorrência de DPE está relacionada a

maior taxa de perda do enxerto (38,84 *versus* 19,76%, p<0,001) e a maior taxa de óbitos (25,26 *versus* 14,72%, p<0,001).

**Tabela 15.** Disfunção precoce do enxerto *versus* perda do enxerto e óbito

| Desfecho | DPE | | Valor-p |
|---|---|---|---|
| | Não (n=734) | Sim (n=381) | |
| Perda do enxerto | | | |
| Não | 589 (80,24) | 233 (61,16) | **<0,001** |
| Sim | 145 (19,76) | 148 (38,84) | |
| Óbito | | | |
| Não | 620 (85,28) | 290 (74,74) | **<0,001** |
| Sim | 107 (14,72) | 98 (25,26) | |

DPE: disfunção precoce do enxerto. Comparações de proporções pelo teste de qui-quadrado. Valores expressos em n (%).

A tabela 16 lista as estimativas de sobrevivência dos pacientes e dos enxertos no período de 30 dias, 90 dias, 1 ano, 2 anos e 3 anos após TH. A figura 10 evidencia que existe diferença de sobrevida estatisticamente significante entre os grupos sem e com disfunção precoce do enxerto (p<0,0001), sendo a sobrevida maior no Grupo Sem DPE. A figura 11 demonstra que existe também diferença estatisticamente significante em relação a sobrevida do enxerto (p<0,0001), com maior sobrevivência no grupo sem disfunção do enxerto.

**Tabela 16.** Sobrevivência pós-transplante do paciente e do enxerto

| Tempo após o transplante | Sem DPE (%) | Com DPE (%) |
|---|---|---|
| Paciente | | |
| 30 dias | 96,20 (94,52 - 97,36) | 85,31 (81,15 - 88,62) |
| 90 dias | 93,28 (91,20 - 94,88) | 83,23 (78,86 - 86,77) |
| 1 anos | 89,97 (87,54 - 91,94) | 80,46 (75,85 - 84,28) |
| 2 anos | 87,72 (85,10 - 89,91) | 77,88 (73,08 - 81,93) |
| 3 anos | 86,20 (83,46 - 88,53) | 74,82 (69,77 - 79,15) |
| Enxerto | | |
| 30 dias | 96,06 (94,37 - 97,25) | 75,06 (70,36 - 79,13) |
| 90 dias | 92,88 (90,75 - 94,53) | 73,13 (68,34 - 77,32) |
| 1 anos | 87,60 (84,97 - 89,78) | 69,25 (64,30 - 73,65) |
| 2 anos | 84,82 (81,99 - 87,22) | 66,45 (61,43 - 70,98) |
| 3 anos | 83,12 (80,19 - 85,65) | 64,86 (59,80 - 69,46) |

DPE: disfunção precoce do enxerto.

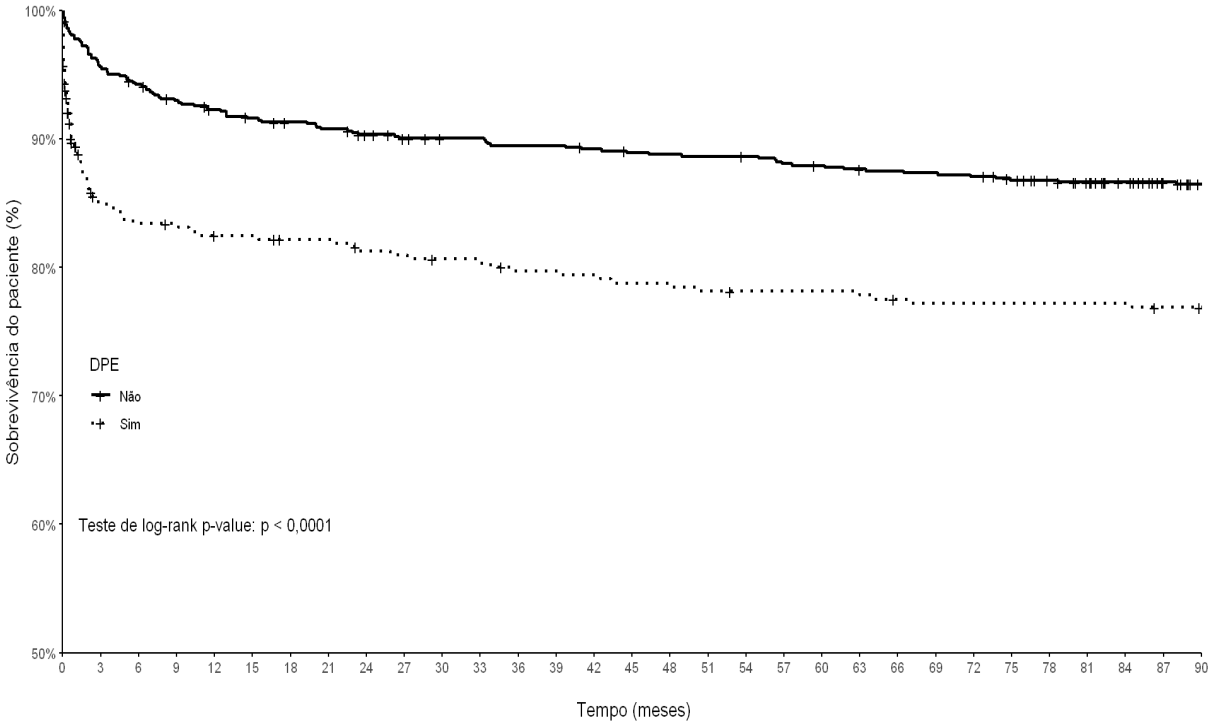


**Figura 10.** Curva Kaplan-Meier de sobrevivência do paciente pós-transplante

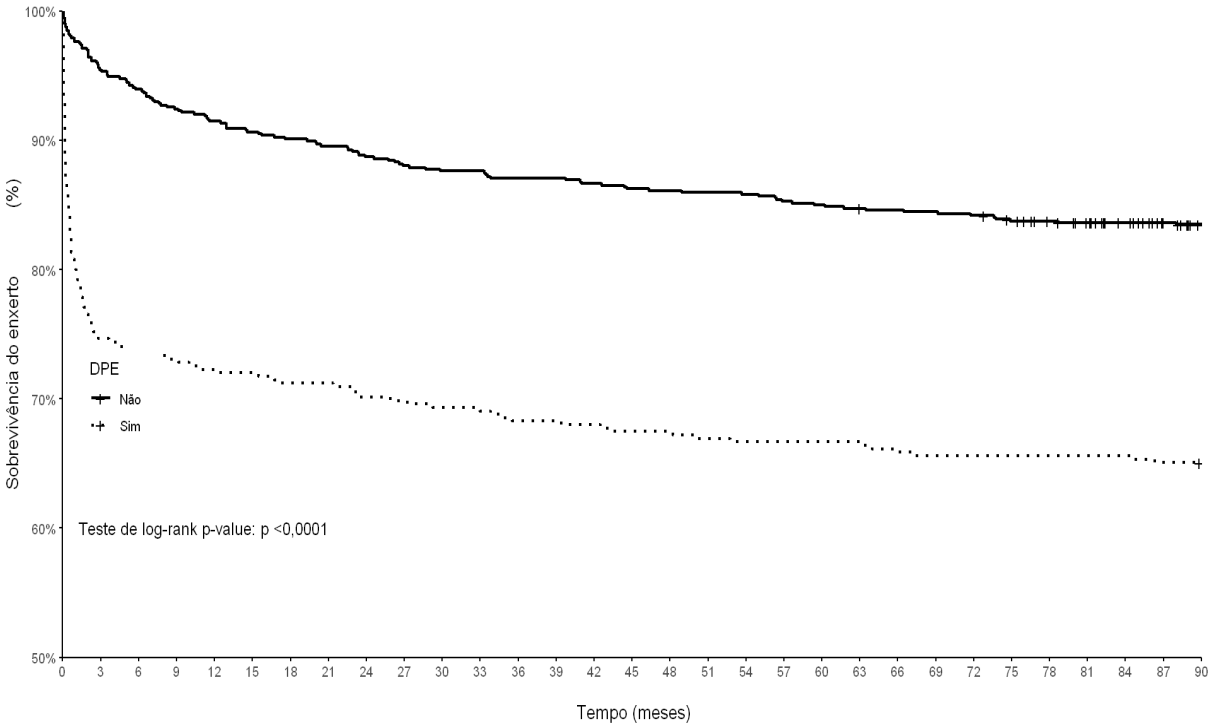


**Figura 11.** Curva Kaplan-Meier de sobrevivência do enxerto pós-transplante

# 4 DISCUSSÃO

A disfunção precoce do enxerto é uma complicação séria e prevalente no TH. É consenso na literatura a associação entre a disfunção do enxerto e os piores resultados do transplante, sobretudo em relação a maior taxa de perda do enxerto hepático e menor sobrevida do paciente.[13,20,37] No passado publicamos estudo que evidenciou associação entre a DPE e o maior número de reoperações relacionadas ao TH,[27] o que implica em maiores custos associados direta e indiretamente a este tratamento.[79,89,90]

A relevância do tema se reflete nos inúmeros trabalhos publicados sobre DPE e sua expressão mais grave, o não funcionamento primário do enxerto.[74,91,92] É interessante observar uma espécie de linha do tempo nos trabalhos relacionados à disfunção do enxerto hepático. No período compreendido entre o final da década de 1980 e ao longo dos anos 1990 as publicações buscaram definir critérios para o diagnóstico desta síndrome, com uma gama bastante heterogênea de definições e critérios diagnósticos conforme abordamos em estudo prévio de nossa autoria.[13,21,23,39,46,47] A partir do final da década de 1990 e ao longo dos anos 2000 observamos diversos estudos com objetivo de identificar os fatores de risco para DPE e NFPE, ainda mantendo o foco sobre critérios diagnósticos mais objetivos e simples de aplicar na prática clínica.[11,12,15,23] Após 2010 os trabalhos passaram a focar na busca pelo diagnóstico precoce desta síndrome e em formas de mitigar sua ocorrência, notadamente por meio das publicações que destacaram o papel do uso do verde de indocianina, do fator V e das máquinas de perfusão hepática para este objetivo.[36,69,93-96] Encontramos uma lacuna na literatura sobre trabalhos que tenham o objetivo de predizer a ocorrência de DPE e, consequentemente, sua expressão mais grave, o NFPE. Os trabalhos existentes nesse sentido utilizam variáveis disponíveis no mesmo tempo em que a síndrome de disfunção já pode estar estabelecida, sem uma proposta de verdadeiramente predizer a possibilidade de DPE antes do transplante ou no pós-operatório imediato conforme discutiremos adiante.[16,33,97-100]

Neste estudo, o desfecho disfunção precoce do enxerto foi classificado de acordo com critérios estabelecidos por Olthoff et al.[15] em estudo multicêntrico. Esse trabalho, além da ampla aceitação, utiliza critérios objetivos e de fácil acesso no acompanhamento clínico após o transplante.[15] O não funcionamento

primário do enxerto foi definido pelo aumento progressivo das aminotransferases associado a deterioração clínica aguda do paciente, sem causa vascular identificada em exame de imagem e que necessitou de novo transplante ou evoluiu para óbito sem outro diagnóstico identificado.

Os critérios de inclusão e de exclusão foram definidos com o objetivo de tornar a população estudada o mais homogênea possível. Em virtude disso, as modalidades de TH que apresentam características específicas de TIF e preparo do enxerto, como doador vivo ou fígado bipartido, foram excluídos do estudo. Esse foi o mesmo princípio que levou a não inclusão de receptores com características específicas, como aqueles que receberam transplante duplo (fígado-rim), faixa etária pediátrica ou retransplante. Devido à própria definição de NFPE, foram excluídos os pacientes que cursaram com evento trombótico na vascularização hepática durante a primeira semana após o transplante.[15,28,39]

Embora o *Donor Risk Index*[32] tenha grande aceitação na literatura internacional, optamos por não calcular este escore devido às limitações que sua utilização possui no Brasil. As primeiras são o não uso de doadores com coração parado e a dificuldade em classificar a população quanto à etnia. Outro ponto relevante é que o uso de órgão bipartido, uma das variáveis que integram o DRI, é critério de exclusão do estudo. Além disso, algumas variáveis que compõem o DRI como a idade, a causa da morte e o TIF já fazem parte do estudo.

Em nosso estudo, encontramos 381 pacientes com DPE (34,17% dos casos), dos quais 75 (6,73% do total) evoluíram com NFPE. Uma ampla revisão da literatura publicada em 2014 relatou incidência de DPE em até 36,3%, entre os quais até 7,2% seriam NPFE.[14] Segundo o trabalho de Olthoff et al., a incidência de DPE foi de 23,2, sendo 1,7% de NFPE.[15] O percentual de pacientes com DPE do nosso estudo está distante ao encontrado por Olthoff et al. (34,17 *versus* 23,2% respectivamente) embora ainda de acordo com o relatado na revisão da literatura citada anteriormente.[14,15] Ademais, os dados são consistentes com estudo prévio publicado pelo nosso grupo em 2019 e outros trabalhos de centros brasileiros.[27,63,76]

Conforme citamos anteriormente, a literatura recente sobre DPE elucidou dados importantes sobre diagnóstico precoce e prevenção de DPE. O fator V da coagulação tem sido implicado como marcador de diagnóstico precoce de disfunção entre o segundo e o terceiro dia após o transplante.[36,69,72] Outro recurso relevante no diagnóstico e acompanhamento da função do enxerto hepático são os testes com verde

de indocianina.[29,65-67] Por meio da avaliação por densitometria de pulso, com testes como o Limon® ou LiMax®,[29,67,69,101] são estudadas a taxa de depuração plasmática e a retenção do verde de indocianina em 15 minutos, o que permite avaliar a função do enxerto hepático já nos momentos iniciais após o transplante.[66,101] Nos últimos anos o advento das máquinas de perfusão hepática trouxeram novas perspectivas para a prevenção de DPE e menor incidência de complicações após o TH.[102] Estudos que compararam o uso de órgãos em perfusão mecânica *versus* armazenamento frio estático evidenciaram menores taxas de DPE e NFPE, com maior evidência para redução de DPE e complicações biliares com o uso de perfusão mecânica hipotérmica.[95,102-106] Apesar de trazerem contribuições relevantes, todas essas frentes encontram limitações que não podem ser ignoradas. O uso do fator V como preditor em um momento em que a síndrome de disfunção ou de não funcionamento primário já podem estar estabelecidas deixa dúvidas em relação à sua real aplicabilidade e contribuição clínica. Em paralelo, o uso de testes com o verde de indocianina e as contribuições inequívocas das máquinas de perfusão hepática encontram barreira nos custos e, consequentemente, na aplicabilidade desses recursos para a maioria dos centros transplantadores brasileiros.

A busca em predizer os resultados no TH motivou diversos autores a proporem sistemas de pontuações com este objetivo.[32,107,108] Nesse contexto, em 2011, Dutkowski et al. criaram e desenvolveram o *Score Balance of Risk* (BARS) para predizer a sobrevivência no TH.[109] O objetivo do BARS foi propor um sistema de pontuação de fácil aplicação, com base em fatores identificados do doador, do receptor e da cirurgia do transplante.[104] Embora o BARS não trate sobre a disfunção do enxerto, a forma como procurou estabelecer o escore, de forma prática e objetiva, merece atenção pois torna o recurso exequível na prática cotidiana das equipes.

Alguns estudos recentes propuseram modelos preditores para disfunção precoce do enxerto hepático. Em 2021, Rhu et al. publicaram estudo com dados abrangentes sobre DPE em transplante com doador falecido e doador vivo, utilizando valores de AST, bilirrubina e INR para o modelo proposto.[98] Em 2024, um trabalho publicado na *Annals of Medicine* trouxe o conceito de um modelo que utiliza características dos doadores (idade e dosagem de interleucina-10) e dos receptores (pico de AST nos primeiros 7 dias após o transplante).[33] Esse trabalho comparou o escore proposto com outros disponíveis na literatura como o *Model for Early Allograft Function* (MEAF), *Liver Graft Assessment Following Transplantation* (L-GrAFT) e o *Early Allograft Failure Simplified Estimation* (EASE).[16,33,98] Esses modelos trazem

contribuições relevantes, porém demandam resultados de exames que, na prática, se sobrepõem à síndrome de DPE já estabelecida. Ou seja, embora possam predizer ou diagnosticar a síndrome, possuem pouca capacidade de impactar decisões que possam reduzir a incidência de DPE. Além disso, os escores EASE, MEAF e L-GrAFT foram elaborados com o objetivo de uma abordagem não binária sobre a DPE, como ocorre na definição contemporânea adotada desde o estudo de Olthof.[15] Esses escores propõem uma avaliação dinâmica no transcorrer dos primeiros dias no pós-operatório com objetivo de não apenas diagnosticar a disfunção do enxerto, mas também prever a falência do enxerto e a necessidade de retransplante nos primeiros 3 a 12 meses.[16,92,100,110-112]

Em 2017, Yang et al.[97] realizaram estudo retrospectivo com 199 transplantes ocorridos entre 2013 e 2015 em um centro chinês em que desenvolveram e validaram um nomograma para predição de DPE. Este trabalho foi interessante ao trazer uma abordagem simplificada, semelhante ao que propomos no nosso estudo atual, em que os fatores de risco identificados foram a pontuação do MELD do receptor, dosagem de gama-GT e ureia do doador, idade do doador e a presença de comorbidades (respiratórias, cardiológicas ou insuficiência renal) do doador. O estudo utilizou transplantes de doadores falecidos, entretanto, a população do estudo foi composta por doadores em morte encefálica, doadores com coração parado e doadores com morte encefálica seguido de coração parado.[97] Em nosso entendimento esse estudo possui limitações importantes. A primeira em relação a casuística limitada com 199 pacientes inclusos e a validação em 42 transplantes subsequentes. A segunda limitação é em relação ao uso das comorbidades dos doadores como variável no estudo pois podem haver falhas na coleta do histórico de saúde do doador. Porém, a principal limitação na nossa interpretação é a utilização de doadores falecidos em morte encefálica e com coração parado. A doação com coração parado é um recurso relevante para aumentar a oferta de órgãos porém é amplamente associado a maior incidência de DPE em relação ao doador em morte encefálica.[9,14,32,56,77] Outro aspecto relevante é que em alguns países, como o Brasil, a legislação não permite o uso de órgãos sólidos com doadores de coração parado, apenas em morte encefálica.[27,92]

Outro estudo proveniente de centros transplantadores da China, publicado em 2022, desenvolveu um novo nomograma para predizer DPE utilizando apenas fatores relacionados aos doadores e em receptores com pontuação no escore MELD acima de 30.[113] Da mesma forma que o autor citado anteriormente, este trabalho utilizou doadores com critérios expandidos que, naquele país, engloba doadores com

coração parado.

Em nossa interpretação, a lacuna existente na literatura consiste na ausência de um modelo capaz de predizer a DPE de uma forma replicável e com baixo custo aos centros transplantadores. Embora existam estudos que busquem identificar os fatores de risco,[22,27,35] o diagnóstico precoce,[14,20,23,69,114] a redução da disfunção[102,104,115] e escores para predição da síndrome,[16,33,97,98,113] não identificamos uma forma de estimar o risco de disfunção apenas com dados disponíveis no momento da oferta ou do pós-operatório imediato, desenvolvida com elevado número de participantes e com doador falecido em morte encefálica. A proposição dos modelos deste trabalho objetivou preencher esse espaço de forma que o escore seja reproduzível e com potencial de impacto sobre as taxas de DPE.

Embora nosso objetivo fosse a proposição de um escore com dados disponíveis no momento da oferta do órgão ou no pós-operatório imediato, julgamos necessário a construção de um terceiro modelo com dados da patologia do enxerto devido aos trabalhos na literatura que evidenciam a relevância dos dados da biópsia na predição de DPE.[27,31,116] É consenso que a disfunção do enxerto está relacionada à lesão I/R e, portanto, dados da patologia que evidenciam maiores lesões teciduais são correlacionados à maiores taxas de DPE, conforme mostramos em estudo prévio de nossa autoria publicado em 2019.[27] Nosso entendimento é que a adoção de um modelo que necessite de dados da patologia incorre no mesmo problema de outros escores: a predição de DPE em momento sobreposto à síndrome já estabelecida. No entanto, devido à relevância desses dados na literatura, nosso objetivo ao propor o modelo com dados da patologia foi fomentar uma análise comparativa em relação aos modelos com variáveis disponíveis no momento da oferta e/ou no pós-operatório imediato.

Após as abordagens simples e múltiplas descritas na metodologia, as variáveis IMC (doador), dias de UTI (doador), sódio (doador), sexo (receptor), idade (receptor), etnia (receptor), pontuação no escore MELD (receptor) e procedência (receptor) foram elegíveis para a construção do primeiro modelo com os dados disponíveis no momento da oferta. De forma adicional, a variável TIQ foi acrescida às anteriores no segundo modelo com dados disponíveis no momento da oferta acrescido de informações do pós-operatório imediato. Por último, o terceiro modelo considerou as variáveis descritas no segundo modelo acrescido da lesão I/R.

Diferentes estudos correlacionam o peso, a altura e o IMC com a DPE.[7,15,20,28,32] Em nosso trabalho consideramos apenas o IMC por entender que esta

seria uma melhor padronização com estudos prévios.[20,22] Em 2014, Chen et al. publicaram um artigo de revisão da literatura em que o IMC > 27-30kg/m$^2$ foi identificado como associado a um pior prognóstico.[14] Anteriormente, Pokorny et al. já havia apontado o IMC > 30kg/m$^2$ como fator de risco para DPE e evidenciado a relação entre este índice e a esteatose no doador.[30] Em estudo prévio de nossa autoria evidenciamos a relação entre IMC e o risco para DPE.[27] No nosso estudo atual, consideramos mais adequada a análise do IMC como variável contínua na construção dos modelos preditores de DPE. Isso ocorreu uma vez que a estratificação por faixa de IMC cria um fator de confusão ao agregar grandes variações na mesma faixa e pequenas diferenças próximas às mudanças de classificação seriam alocadas em grupos diferentes. É importante destacar que o IMC não é um parâmetro presente em todos os trabalhos relacionados à disfunção do enxerto e que o próprio estudo de Feng et al. que introduziu o conceito de *Donor Risk Index*, não avaliou o IMC entre suas variáveis.[20,23,32]

Nosso estudo evidenciou que o tempo de UTI está relacionado com maior chance de disfunção do enxerto hepático no pós-operatório. O maior tempo de permanência em UTI pode traduzir diversos fatores relacionados à morte encefálica, às condições clínicas e ao manejo do doador de órgãos.[44] Esta é uma variável apontada por diversos autores como fator de risco para DPE.[6,7,18,20,30,44,54]

O nível de sódio no doador é associado à disfunção do enxerto de forma controversa na literatura.[7,9,14,30,50,61,117] Em estudo prévio de nossa autoria, evidenciamos que o nível sérico de sódio > 157mEq/L está relacionado ao maior risco de DPE.[27] Em 1994, González et al. publicaram estudo com 187 pacientes que também demonstrou correlação entre o nível sérico de sódio do doador e maior incidência de DPE.[61] Outros trabalhos e revisões disponíveis na literatura apontam que níveis séricos de sódio no doador maiores que 150 a 155mEq/L podem causar disfunção precoce do enxerto hepático e se relacionar com maior perda do enxerto.[14,118] Em nossa concepção, o sódio sérico pode ser bem manejado por médicos intensivistas com experiência no cuidado ao paciente crítico. Dessa forma, entendemos que níveis elevados de sódio podem traduzir indiretamente uma deficiência na manutenção do potencial doador de órgãos. Da mesma forma que para o IMC, entendemos que estabelecer um ponto de corte para o nível de sódio poderia limitar nossos modelos preditivos e, por isso, tratamos essa variável como contínua.

O sexo do receptor é pouco associado ao desfecho do transplante na literatura. Na construção dos nossos modelos, o sexo masculino apresentou chance

menor de DPE. De forma crítica, se analisarmos que a maioria dos doadores e dos receptores do TH são do sexo masculino, é possível que haja maior compatibilidade de fatores indiretos, como o tamanho do enxerto hepático.

O nosso estudo encontrou a idade do receptor como um fator de risco a ser considerado nos modelos preditivos para DPE. A literatura não associa a idade do receptor com o aumento de DPE, no entanto ao observarmos o comportamento dessa variável em cada um dos modelos (aumento do risco entre 1,4 a 1,6% a cada ano) constatamos que é a de menor contribuição ao maior risco por mudança de unidade. Em nossa análise esse risco está associado à própria deterioração clínica do organismo, representada indiretamente por meio da idade.

No modelo que melhor atendeu aos objetivos deste trabalho, foi encontrada a correlação entre a variação do escore MELD no dia do transplante com o risco de DPE. Alguns autores buscaram associar o escore MELD com o risco de disfunção do enxerto hepático.[14,24,119] A justificativa encontrada nos trabalhos que identificaram associação entre a pontuação do MELD com a incidência de DPE está no fato dessa variável traduzir a gravidade clínica do receptor.[15]

A classificação pela etnia é uma variável comum em estudos internacionais. Entendemos que utilizar essa classificação para a população brasileira é desafiador devido à miscigenação em nosso território. Devido a isso, optamos pela utilização apenas para o receptor, diminuindo o viés de classificação, e encontramos um maior risco no grupo de pardos em relação aos brancos.

De forma surpreendente, os receptores provenientes da enfermaria e da UTI foram associados a menor risco para DPE nos modelos construídos neste estudo. Embora aparentemente controverso, uma vez que pacientes internados tendem a apresentar maior gravidade em relação aos que estão no domicílio, uma explicação para este achado pode ser o maior critério na alocação de órgãos para os pacientes mais graves.

A análise das variáveis relacionadas à cirurgia e que, portanto, estão disponíveis imediatamente após o término do TH evidenciou contribuição apenas do TIQ para o modelo de predição que considera a inclusão das variáveis cirúrgicas.

Estudos realizados após a adoção do MELD na alocação de órgãos para transplante, apontam que TIQ igual ou maior que 40 a 45 minutos é um fator de risco independente para DPE.[9,35,59] A provável explicação da associação entre o TIQ e a DPE está na tendência de maior injúria do órgão e ao consequente maior grau de lesão

de I/R em TIQs mais prolongados.[22] A padronização e o domínio da técnica operatória pela equipe cirúrgica provavelmente podem mitigar esse risco, sobretudo se estabelecidos alvos para TIQ inferiores a 40 minutos conforme demonstramos em estudo prévio.[27]

A proposição de um terceiro modelo que agrega dados da patologia nos trouxe a relevância da lesão I/R - Harversting IV. Conforme citamos anteriormente, incluímos essa análise devido a relevância da biópsia nos estudos relacionados a DPE[27,31,116] com objetivo de fomentar uma análise crítica do modelo em relação aos demais. Em nosso entendimento, embora o grupo de TH do HIAE realize de forma protocolar a biópsia de tempo zero, o fato desta não ser uma prática na maioria dos centros transplantadores torna sua aplicabilidade questionável na prática clínica.

A comparação entre o modelo 1 e o modelo 2 evidencia a superioridade do segundo modelo que supera o primeiro na acurácia dos dados de teste e de desempenho, assim como na especificidade tanto nos dados de teste como nos dados de desempenho. O modelo 2 também performa melhor para acurácia e especificidade quando testado para o desfecho NFPE. Em relação à sensibilidade, há perda nos dados de teste do modelo 2 em relação ao modelo 1, porém nos dados de desempenho os dois modelos apresentam a mesma sensibilidade tanto para DPE como para o NFPE. Considerando a análise comparativa de acurácia, sensibilidade e especificidade dos dois modelos, associado a não haver discrepância na análise de resíduos, que o teste de DeLong não indicou diferença entre as curvas ROC dos modelos e que o teste de razão de verossimilhança entre os modelos mostrou que a inclusão das variáveis cirúrgicas foi importante para melhorar a qualidade do ajuste do modelo, podemos concluir que o modelo 2 (variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas) é superior em relação ao modelo 1 (variáveis pré-cirúrgicas).

A comparação entre o modelo 2 e o modelo 3 evidencia a superioridade do segundo modelo, que supera o terceiro na acurácia dos dados de teste e de desempenho, assim como na especificidade tanto nos dados de teste como nos dados de desempenho. O modelo 2 também performa melhor para acurácia e especificidade quando testado para o desfecho NFPE. Em relação à sensibilidade, há perda nos dados de teste do modelo 2 em relação ao modelo 3, porém nos dados de desempenho os dois modelos apresentam a mesma sensibilidade tanto para DPE como para o NFPE. Considerando a análise comparativa de acurácia, sensibilidade e especificidade dos dois modelos, associado a não haver discrepância na análise de

resíduos e que o teste de DeLong não indicou diferença entre as curvas ROC dos modelos, a despeito do teste de razão de verossimilhança entre os modelos ter mostrado que a inclusão das variáveis da patologia foi importante para melhorar a qualidade do ajuste do modelo, podemos concluir que o modelo 2 também é superior ao modelo 3.

A demonstração de não superioridade de um modelo com variável da patologia vai de encontro ao objetivo deste trabalho em estabelecer um escore capaz de predizer DPE, aplicável também ao NFPE, que seja replicável dentro da estrutura existente nos centros transplantadores e com dados disponíveis antes do transplante ou imediatamente após o término da cirurgia. Embora dados da patologia enriqueçam o seguimento dos pacientes transplantados, a biópsia de tempo zero não é algo estabelecido nas equipes. Além disso, agrega custos e demanda por patologista treinado na área além de ser um dado disponível apenas no segundo ou terceiro dia após o TH, o que na prática sobrepõe ao tempo de diagnóstico de DPE ou NFPE e não permite a adoção de medidas capazes de mitigar essas síndromes.

A reflexão sobre a superioridade do modelo 2, com variáveis pré-cirúrgicas + cirúrgicas, faz com que o presente estudo destaque a possibilidade de um escore preditor de DPE e aplicável à sua forma mais grave, o NFPE, com variáveis disponíveis imediatamente após o transplante ou possíveis de serem estimadas no momento da oferta para as equipes em que a padronização técnica permita a previsibilidade de duração média do TIQ. O modelo utiliza características do doador, da cirurgia e do receptor, amplamente relacionados na literatura como contribuidores para a lesão I/R.[31,116] Além disso, a composição da população do estudo com doadores falecidos exclusivamente em morte encefálica, mitiga o efeito confundidor dos piores resultados esperados para os doadores com coração parado encontrado em outros estudos e coloca o nosso trabalho em uma posição de destaque e com contribuição inédita para a literatura.

O nosso estudo avaliou também a relação entre a DPE e as taxas de sobrevivência do enxerto e do paciente. Foi encontrada diferença estatística entre os grupos com e sem DPE tanto para a perda do enxerto como para óbito do paciente. Pacientes com disfunção precoce do enxerto possuem maior taxas de perda do enxerto e maior taxa de óbito, com significância estatística para os dois desfechos ($p<0,001$). Esse é um achado que corrobora a importância em reduzir a incidência de disfunção precoce do enxerto. Em estudo prévio de nossa autoria, publicado em 2019, evidenciamos a relação da DPE com menor sobrevida do enxerto hepático.[27] Neste

estudo de 2019, embora a relação entre DPE e mortalidade não tenha sido estatisticamente significante, a curva de sobrevida já indicava uma tendência de maior mortalidade no grupo com DPE.[27]

Não foi encontrada significância estatística quando aplicado o teste de correlação, em abordagens simples, para as variáveis: sexo do doador, idade do doador, causa *mortis,* pH, TIF, uso de concentrado de hemácias no transplante, uso de outros hemoderivados no transplante, IMC do receptor, tipo sanguíneo do receptor, indicação do TH e situação especial. A idade do doador ficou fora do modelo múltiplo pelo limite no ponto de corte e é fator de risco controverso na literatura.[13,14] Em nosso estudo prévio publicado em 2019, em que a idade foi tratada de forma categórica, identificamos a faixa etária do doador entre 50 - 59 anos como um fator de risco para DPE.[27] Entretanto, neste estudo atual, devido às razões expostas anteriormente, a idade foi tratada como uma variável contínua.

Entre as variáveis elencadas a partir da abordagem simples a única que não compôs os modelos foi a esteatose macrovesicular. Alguns trabalhos na literatura estabelecem a esteatose hepática como um fator de risco para DPE.[14,49-51] Em 1996, Marsman et al. observaram queda na sobrevida do enxerto (82 *versus* 70%) e de pacientes (91 *versus* 77%) quando comparou a evolução de pacientes com e sem esteatose macrovesicular.[47] No HIAE, assim como na maioria dos centros transplantadores, a biópsia hepática não é realizada de rotina durante a captação de órgãos. Esse procedimento é reservado aos casos em que o cirurgião captador julgue necessário. Desta forma, embora seja uma variável relevante na literatura, a não significância após a abordagem múltipla não compromete o objetivo deste estudo pois, além da dificuldade para replicar essa variável nos centros transplantadores, entendemos que a aplicabilidade do modelo deve ser com variáveis disponíveis no momento da oferta do órgão ou imediatamente ao término da cirurgia.

É importante a reflexão sobre a potencial contribuição deste estudo na melhor alocação de órgãos e os aspectos bioéticos relacionados. A compreensão de que a aplicação de um escore de predição do risco para DPE pode impactar na redução da incidência desta síndrome, possibilita aos centros transplantadores a busca pela maior efetividade no uso dos órgãos. Isso se traduz no aumento da sobrevida do paciente e do enxerto, e na redução da morbidade associada ao TH. Dessa forma, a expectativa é pelo melhor aproveitamento dos órgãos transplantados e melhor emprego dos recursos humanos e financeiros no transplante de fígado.

Este estudo possui algumas limitações. A primeira diz respeito as ineficiências de estudos retrospectivos realizados em um único centro. Outro potencial limitador é o extenso período da casuística (entre 2009 e 2020) que pode compreender mudanças de diretrizes no programa ou na política de oferta de órgãos pela Secretaria do Estado de Saúde (SES), criando vieses de seleção. A revisão retrospectiva compreendendo um longo período dificulta ainda o refinamento de informações. Isso faz com que variáveis que poderiam ser analisadas de forma quantitativa possam ser classificadas apenas de forma categórica como, por exemplo neste estudo, o uso de hemoderivados e o uso de hemoconcentrados na cirurgia do transplante. Além disso, os exames laboratoriais do doador são coletados em diferentes momentos e apresentam grande variação em relação ao horário da captação de órgãos. É possível que essa limitação esteja presente em diferentes estudos sobre DPE. A diversidade de soluções de preservação utilizadas é outro potencial limitador devido às diferentes composições, com repercussão nos tempos de isquemia e qualidade de preservação do órgão.[120] A utilização de uma única solução de preservação tem o potencial de diminuir o viés a ela relacionado.

# 5 CONCLUSÕES

1. O modelo com variáveis disponíveis no momento da oferta do órgão somado a dados do pós-operatório imediato foi o que obteve melhor desempenho para a predição da disfunção precoce do enxerto. As variáveis consideradas na construção desse modelo foram: do doador: índice de massa corporal, dias de UTI e sódio, da cirurgia: tempo de isquemia quente, do receptor: sexo, idade, pontuação no escore MELD, etnia e procedência;

2. O modelo escolhido também apresentou bom desempenho na predição do não funcionamento primário do enxerto;

3. Pacientes com disfunção precoce do enxerto apresentam maior taxa de perda do enxerto e menor sobrevivência em relação aos que não evoluem com disfunção precoce do enxerto.

# 6 REFERÊNCIAS

1. Feierman DE; New York State Committee on Quality Improvement in Living Liver Donation. The growing field of anesthesia for liver transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;18(6):825–6.

2. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. Anesthesiol Clin North America. 2004;22(4):687–711.

3. Starzl TE. The mystique of organ transplantation. J Am Coll Surg. 2005;201(2):160–70.

4. Klupp J, Pfitzmann R, Langrehr JM, Neuhaus P. Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. Transplantation. 2005;80(Suppl 1):S142–6.

5. Foley DP, Fernandez LA, Leverson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. Ann Surg. 2005;242(5):724–31.

6. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. Transplantation. 2002;74(4):522–6.

7. Briceño J, Ciria R, de la Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. Transplantation. 2010;90(5):530–9.

8. 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.

9. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. Ann Surg. 2006;243(6):748–53.

10. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33(2):464–70.

11. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. Liver Transpl. 2003;9(2):117–23.

12. Montgomery A, Ferral H, Vasan R, Postoak DW. MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures. Cardiovasc Intervent Radiol. 2005;28(3):307–12.

13. Neves DB, Rusi MB, Diaz LG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. einstein (São Paulo). 2016;14(4):567–72.

14. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2014;13(2):125–37.

15. 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.

16. Li S, Luo Q, Chen S, Jia Z, Wang T, Yu X, et al. L-GrAFT7 has high accuracy in predicting early allograft failure after liver transplantation: a multicenter cohort study in China. J Clin Transl Hepatol. 2024 Jan 28;12(1):62-9.

17. Masior Ł, Grąt M. Primary nonfunction and early allograft dysfunction after liver transplantation. Dig Dis. 2022;40(6):766–76.

18. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center. Transplant Proc. 2002;34(4):1231–5.

19. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, Wünscher U, Müller AR, Jonas S, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. Transpl Int. 2003;16(11):794–800.

20. Deschenes M. Early allograft dysfunction: causes, recognition, and management. Liver Transpl. 2013;19 Suppl 2:S6–8.

21. 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.

22. Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, Molmenti EP, Reinhardt R, Minor T, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. Liver Int. 2015;35(1):156–63.

23. Deschênes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. Transplantation. 1998;66(3):302–10.

24. Corradini SG, Elisei W, De Marco R, Siciliano M, Iappelli M, Pugliese F, et al. Preharvest donor hyperoxia predicts good early graft function and longer graft survival after liver transplantation. Liver Transpl. 2005;11(2):140–51.

25. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. Am J Transplant. 2004;4(5):686–93.

26. Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? Liver Transpl. 2003;9(10):1019–24.

27. Bastos-Neves D, Salvalaggio PR, Almeida MD. Risk factors, surgical complications and graft survival in liver transplant recipients with early allograft dysfunction. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2019;18(5):423–9.

28. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. Liver Transpl. 2007;13(2):227–33.

29. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. Transpl Int. 2010;23(10):1023–32.

30. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. Transpl Int. 2000;13 Suppl 1:S154–7.

31. 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.

32. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant. 2006;6(4):783–90.

33. Xie Z, Lin X, Wang Y, Chen Z, Zeng P, He X, et al. Development and validation of a model for early survival prediction following liver transplantation based on donor and recipient characteristics. Ann Med. 2024;56(1):2410404.

34. Dhillon N, Walsh L, Krüger B, Ward SC, Godbold JH, Radwan M, et al. A single nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 identifies the risk of developing graft failure after liver transplantation. J Hepatol. 2010;53(1):67–72.

35. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Asavakarn S, et al. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. Transplant Proc. 2012;44(2):505–8.

36. Sanchez-Gonzalez C, Fernández Aguilar JL, Sánchez Pérez B, Muñoz MA, Daga JA, Reyes MP, et al. Primary graft dysfunction: factor v's value for its early diagnosis. Transplant Proc. 2022;54(9):2531–4.

37. Salviano ME, Lima AS, Tonelli IS, Correa HP, Chianca TC. Primary liver graft dysfunction and non-function: integrative literature review. Rev Col Bras Cir. 2019;46(1):e2039.

38. Novelli G, Rossi M, Poli L, Morabito V, Bussotti A, Pugliese F, et al. Primary nonfunction: timing retransplantation versus hemodynamic parameters and kidney function. Transplant Proc. 2008;40(6):1854–7.

39. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. Transplant Proc. 1987;19(1 Pt 3):2378–82.

40. Takaya S, Doyle H, Todo S, Irish W, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. Transplant Proc. 1995;27(2):1862–7.

41. Wu JF, Wu RY, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY, Guan XD. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2011;10(6):587–92.

42. Pontillo KS. Productivity and social rehabilitation of the transplant recipient. In: Killenberg PG, Clavien PA, editors. Medical care of the liver transplant patient. 3rd ed. Malden: Blackwell; c2006.

43. Friedman BH, Wolf JH, Wang L, Putt ME, Shaked A, Christie JD, et al. Serum cytokine profiles associated with early allograft dysfunction in patients undergoing liver transplantation. Liver Transpl. 2012;18(2):166–76.

44. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. Transplant Proc. 1999;31(5):2087–90.

45. Rull R, Vidal O, Momblan D, González FX, López-Boado MA, Fuster J, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. Liver Transpl. 2003;9(4):389–93.

46. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. Transplant Proc. 1991;23(1 Pt 2):1538–40.

47. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. Transplantation. 1996;62(9):1246–51.

48. Cieślak B, Lewandowski Z, Urban M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M. Microvesicular liver graft steatosis as a risk factor of initial poor function in relation to suboptimal donor parameters. Transplant Proc. 2009;41(8):2985–8.

49. Ureña MA, Ruiz-Delgado FC, González EM, Segurola CL, Romero CJ, García IG, et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. Transplant Proc. 1998;30(7):3288–91.

50. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. Hepatology. 1994;20(4 Pt 1):829–38.

51. Hayashi M, Fujii K, Kiuchi T, Uryuhara K, Kasahara M, Takatsuki M, et al. Effects of fatty infiltration of the graft on the outcome of living-related liver transplantation. Transplant Proc. 1999;31(1-2):403.

52. Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, Rafecas A, et al. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. Liver Transpl. 2001;7(5):432–5.

53. Bacchella T, Galvão FH, Jesus de Almeida JL, Figueira ER, de Moraes A, César Machado MC. Marginal grafts increase early mortality in liver transplantation. Sao Paulo Med J. 2008;126(3):161–5.

54. Godara R, Naidu CS, Rao PP, Sharma S, Banerjee JK, Saha A, et al. Use of marginal grafts in deceased donor liver transplant: assessment of early outcomes. Indian J Gastroenterol. 2014;33(2):136–40.

55. Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. Transpl Int. 2000;13(S1 Suppl 1):S249–52.

56. Gordon Burroughs S, Busuttil RW. Optimal utilization of extended hepatic grafts. Surg Today. 2009;39(9):746–51.

57. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. Transplantation. 2007;83(5):588–92.

58. Merion RM, Goodrich NP, Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? J Hepatol. 2006;45(4):484–8.

59. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Asavakarn S, et al. Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 2012;44(2):320–3.

60. Silva MA, Mirza DF, Murphy N, Richards DA, Reynolds GM, Wigmore SJ, et al. Intrahepatic complement activation, sinusoidal endothelial injury, and lactic acidosis are associated with initial poor function of the liver after transplantation. Transplantation. 2008;85(5):718–25.

61. González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. Hepatology. 1994;20(3):565–73.

62. Ferraz-Neto BH, Zurstrassen MP, Hidalgo R, Fonseca LE, Motta TD, Pandullo FL, et al. Donor liver dysfunction: application of a new scoring system to identify the marginal donor. Transplant Proc. 2007;39(8):2516–8.

63. Coelho GR. Fatores relacionados à disfunção e não função primária do enxerto no transplante de fígado [dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; Faculdade de Medicina; 2007.

64. Neves DB. Fatores de risco para a disfunção precoce do enxerto hepático [dissertação]. São Paulo: Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein; 2016.

65. Kruel CR, Chedid A, Grezzana-Filho T, Leipnitz I. Can we go further in translational medicine with silver-standard criteria for early allograft dysfunction? Liver Transpl. 2014;20(4):500–1.

66. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. Liver Transpl. 2010;16(2):172–80.

67. Olmedilla L, Pérez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately

predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. Liver Transpl. 2009;15(10):1247–53.

68. Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E, Martus P, Pratschke J, Seehofer D, et al. Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. Clin Transplant. 2011;25(3):436–43.

69. Zulian MC, Chedid MF, Chedid AD, Grezzana Filho TJ, Leipnitz I, de Araujo A, et al. Low serum factor V level: early predictor of allograft failure and death following liver transplantation. Langenbecks Arch Surg. 2015;400(5):589–97.

70. Nedel WL, Rodrigues Filho EM, Pasqualotto AC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) as a novel prognostic factor after orthotropic liver transplantation: a pilot study. Transplant Proc. 2015;47(6):1912–4.

71. Liu J, Martins PN, Bhat M, Pang L, Yeung OW, Ng KT, et al.; ERAS4OLT.org Working Group. Biomarkers and predictive models of early allograft dysfunction in liver transplantation - a systematic review of the literature, meta-analysis, and expert panel recommendations. Clin Transplant. 2022;36(10):e14635.

72. Gorgen A, Prediger C, Prediger JE, Chedid MF, Backes AN, de Araujo A, et al. Serum factor V is a continuous biomarker of graft dysfunction and a predictor of graft loss after liver transplantation. Transplantation. 2019;103(5):944–51.

73. Croome KP, Marotta P, Wall WJ, Dale C, Levstik MA, Chandok N, et al. Should a lower quality organ go to the least sick patient? Model for end-stage liver disease score and donor risk index as predictors of early allograft dysfunction. Transplant Proc. 2012;44(5):1303–6.

74. Wagener G, Raffel B, Young AT, Minhaz M, Emond J. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score. Liver Transpl. 2013;19(5):534–42.

75. Defamie V, Cursio R, Le Brigand K, Moreilhon C, Saint-Paul MC, Laurens M, et al. Gene expression profiling of human liver transplants identifies an early transcriptional signature associated with initial poor graft function. Am J Transplant. 2008;8(6):1221–36.

76. Salvalaggio PR, Felga GE, Afonso RC, Ferraz-Neto BH. Early allograft dysfunction and liver transplant outcomes: a single center retrospective study. Transplant Proc. 2012;44(8):2449–51.

77. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. Ann Surg. 2006;244(3):439–50.

78. 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):e12887.

79. Moosburner S, Sauer IM, Förster F, Winklmann T, Gassner JM, Ritschl PV, et al. Early allograft dysfunction increases hospital associated costs after liver transplantation-a propensity score-matched analysis. Hepatol Commun. 2020;5(3):526–37.

80. Costa Neto PL. Estatística. 2a ed. São Paulo: Edgard Blücher; 2002.

81. Lindsey JK. Applying generalized linear models. New York: Springer; 1997.

82. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using 1me4. Journal of Statistical Software; 2015;67(1): 1–48.

83. Charnet R, Freire CA, Charnet EM, Bonvino H. Análise de modelos de regressão linear com aplicações. 2a ed. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2008.

84. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. 1988;44(3):837-45.

85. Siegel S, Castellan NJ Jr. Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento. Tradução: Sara Ianda Correa Carmona. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

86. Colosimo EA, Giolo SR. Análise de sobrevivência aplicada. São Paulo: Edgard Blücher; 2006.

87. Royston JP. Extension of Shapiro and Wilk's W test for normality to large samples. J R Stat Soc Ser C Appl Stat. 1982;31(2):115-24.

88. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [computer software]. 2021.

89. Moosburner S, Gassner JM, Pratschke J, Sauer IM, Raschzok N. Smartphone apps to stratify the risk of early allograft failure are just the beginning for next-generation outcome prediction in transplantation medicine. Hepatol Commun. 2022;6(1):249.

90. Avolio AW, Contegiacomo A, Agnes S, Marrone G, Moschetta G, Miele L, et al. Availability of a web and smartphone application to stratify the risk of early allograft failure requiring liver retransplantation. Hepatol Commun. 2022;6(1):247–8.

91. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The role of ischemia/reperfusion injury in early hepatic allograft dysfunction. Liver Transpl. 2020;26(8):1034–48.

92. Moosburner S, Wiering L, Roschke NN, Winter A, Demir M, Gaßner JM, et al. Validation of risk scores for allograft failure after liver transplantation in Germany: a retrospective cohort analysis. Hepatol Commun. 2023;7(1):e0012.

93. Caimano M, Bianco G, Coppola A, Marrone G, Agnes S, Lai Q, et al. Indocyanine green clearance tests to assess liver transplantation outcomes: a systematic review. Int J Surg. 2024;110(1):431–40.

94. Yunhua T, Weiqiang J, Maogen C, Sai Y, Zhiheng Z, Dongping W, et al. The combination of indocyanine green clearance test and model for end-stage liver disease score predicts early graft outcome after liver transplantation. J Clin Monit Comput. 2018;32(3):471–9.

95. Zhang Y, Zhang Y, Zhang M, Ma Z, Wu S. Hypothermic machine perfusion reduces the incidences of early allograft dysfunction and biliary complications and improves 1-year graft survival after human liver transplantation: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(23):e16033.

96. Wadei HM, Croome KP. Does ischemia-free machine perfusion lead to early allograft dysfunction (EAD) free liver transplantation? Hepatobiliary Surg Nutr. 2024;13(4):678–80.

97. Yang L, Xin EY, Liao B, Lai LJ, Han M, Wang XP, et al. Development and validation of a nomogram for predicting incidence of early allograft dysfunction following liver transplantation. Transplant Proc. 2017;49(6):1357–63.

98. Rhu J, Kim JM, Kim K, Yoo H, Choi GS, Joh JW. Prediction model for early graft failure after liver transplantation using aspartate aminotransferase, total bilirubin and coagulation factor. Sci Rep. 2021;11(1):12909.

99. Ko YC, Tsai HI, Lee CW, Lin JR, Lee WC, Yu HP. A nomogram for prediction of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation. Medicine (Baltimore). 2020;99(42):e22749.

100. Chen S, Wang T, Luo T, He S, Huang C, Jia Z, et al. Prediction of graft survival post-liver transplantation by L-GrAFT risk score model, EASE score, MEAF scoring, and EAD. Front Surg. 2021;8:753056.

101. Gonzalez EH, Nacif LS, Flores Cassenote AJ, Pinheiro RS, Rocha-Santos V, Bronze de Martino R, et al. Early graft dysfunction evaluation by indocyanine green plasma clearance rate in the immediate postoperative period after liver transplantation. Transplant Proc. 2020;52(5):1336–9.

102. Jia J, Nie Y, Li J, Xie H, Zhou L, Yu J, et al. A systematic review and meta-analysis of machine perfusion vs. static cold storage of liver allografts on liver transplantation outcomes: the future direction of graft preservation. Front Med (Lausanne). 2020;7:135.

103. van Leeuwen LL, Irizar H, Kim-Schluger L, Florman S, Akhtar MZ. The potential of machine learning to predict early allograft dysfunction after normothermic machine perfusion in liver transplantation. J Hepatol. 2024;81(6):e298–300.

104. Parente A, Tirotta F, Pini A, Eden J, Dondossola D, Manzia TM, et al. Machine perfusion techniques for liver transplantation - a meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. J Hepatol. 2023;79(5):1201–13.

105. Garzali IU, Aloun A, Abuzeid EE, Sheshe AA. Early outcome of machine perfusion vs static cold storage of liver graft: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hepatol Forum. 2024;5(4):211–6.

106. Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces early allograft injury and improves post-transplant outcomes in extended criteria donation liver transplantation from donation after brain death: results from a multicenter randomized controlled trial (HOPE ECD-DBD). Ann Surg. 2021;274(5):705–12.

107. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. Am J Transplant. 2008;8(12):2537–46.

108. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. Am J Transplant. 2009;9(2):318–26.

109. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. Ann Surg. 2011;254(5):745–53.

110. Nie Y, Huang JB, He SJ, Chen HD, Jia JJ, Li JJ, et al. Validation and performance of three scoring systems for predicting primary non-function and early allograft failure after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2024;23(5):463–71.

111. Avolio AW, Lai Q, Cillo U, Romagnoli R, De Simone P. L-GrAFT and EASE scores in liver transplantation: need for reciprocal external validation and comparison with other scores. J Hepatol. 2021;75(3):729–31.

112. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. Liver Transpl. 2015;21(1):38–46.

113. Yang M, Khan AR, Lu D, Wei X, Shu W, Xu C, et al. Development of a novel prognostic nomogram for high model for end-stage liver disease score recipients following deceased donor liver transplantation. Front Med (Lausanne). 2022;9:772048.

114. Hartog H, Hann A, Perera MT. Primary nonfunction of the liver allograft. Transplantation. 2022;106(1):117–28.

115. Panayotova GG, Lunsford KE, Quillin RC 3rd, Rana A, Agopian VG, Lee-Riddle GS, et al. Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation: a randomized, open-label, clinical trial. Hepatology. 2024;79(5):1033–47.

116. 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;29(3):189–93.

117. Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U, Gerling T, Mehrabi A, Sauer P, et al. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. Transplant Proc. 2007;39(2):529–34.

118. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. Transplantation. 1996;61(3):410–3.

119. Lai Q, Molinaro A, Mennini G, Nudo F, Morabito V, Corradini SG, et al. Preoperative donor scores and postoperative early measures of graft function: relevance to the outcome of liver transplantation. Transplant Proc. 2010;42(4):1209–11.

120. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. The effect of preservation solutions for storage of liver allografts on transplant outcomes: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2014;260(1):46–55.

## Abstract

**Introduction:** Early allograft dysfunction is a multifactorial syndrome that occurs until the first 7 days after transplantation. The increased morbidity and mortality related warrants the development of studies to reduce this syndrome. **Purpose:** Development and validation of a score for predicting the risk of early graft dysfunction in liver transplantation and evaluate the applicability of this model for primary non function. **Methods:** Retrospective cohort study with patients undergoing liver transplantation from January 1, 2009 to December 31, 2020. Were included adult recipients undergoing first transplant with deceased donor. Double liver-kidney transplant recipients and those who developed thrombotic event of hepatic vessels were excluded. Patients were evaluated for occurrence of early allograft dysfunction when one or more of the following variables were present: (a) bilirubin ≥ 10mg/dL on the seventh day after surgery; (b) INR ≥ 1.6 on the seventh day after surgery, and; (c) ALT or AST> 2000IU/L during the first 7 days after live transplantation. We proposed three models: (1) with pre-surgical data, (2) with pre-surgical and surgical data and (3) a third model with pre-surgical, surgical and pathology data. Logistic regression models were used in simple and multiple approaches. Part of the data up to 2019 was used to build the model and another part for testing. Performance was tested on 2020 data. The patient and graft survival were demonstrated by Kaplan-Meier method. **Results:** We performed 1.436 transplants during the study period, of which 1.115 patients met the inclusion criteria, 381 (34.17%) of this with early allograft dysfunction. The model that best performed was with the variables available at the time of organ offer plus surgery data. The interest variables of the model were: BMI, days in ICU and sodium of the donor; sex, age, ethnicity, MELD score and origin of the recipient; warm ischemia time of the surgery. The model was a good performed in predicting primary non function. The dysfunction group had an increased graft loss and poor patient survival. **Conclusions:** The model with the best performance to predict early graft dysfunction aggregates variables available at the time of organ offer plus information from the immediate postoperative period. This model also performs well for primary non function. Early graft dysfunction is related to a higher rate of graft loss and lower patient survival.



**Keywords:** Liver transplantation; Primary graft dysfunction; Risk factors; Indicators of morbidity and mortality; Survival rate; Organ dysfunction scores