

IMPACTO DA ESTEATOSE MICROVESICULAR NA FUNÇÃO HEPÁTICA PRECOCE E NO PROGNÓSTICO APÓS TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO

Eduardo Bertolli,¹Gustavo Alex Condi,¹Fernando Lauand Chaves,¹Fábio Zavarazzi,¹ Luiz Henrique Mazzonetto Mestieri,¹Rogério Carballo Afonso,²Ben-Hur Ferraz Neto³

RESUMO

Introdução: o transplante de fígado é considerado única terapia eficaz no tratamento de doenças hepáticas crônicas. Porém, muitos pacientes que seriam beneficiados com este procedimento acabam indo a óbito na fila de espera do transplante, conseqüência da desproporção entre número de pacientes nessas condições e de doadores efetivos. Surgem, então, pesquisas na tentativa de buscar alternativas terapêuticas. Uma delas seria o uso de enxertos fora das condições preconizadas como ideais, como é o caso de fígados com esteatose hepática microvesicular.

Objetivo: avaliar o impacto da esteatose microvesicular na função hepática precoce e na sobrevivência de pacientes submetidos ao transplante ortotópico de fígado.

Pacientes e métodos: análise retrospectiva de 48 pacientes submetidos ao transplante de fígado de doador cadáver, portadores de hepatopatia crônica, entre novembro de 1995 a junho de 2000.

Resultados: a esteatose microvesicular esteve presente em 26 enxertos, sendo 18 (37,50%) com até 50% de infiltração gordurosa (Em2), 8 (16,67%) com mais de 50% (Em3) e 22 enxertos (45,83%) sem esteatose microvesicular (Em1). A sobrevivência global dos pacientes foi de 72,92% (35/48). Treze pacientes (27,08%) evoluíram a óbito. A sobrevivência atuarial de 1, 3, 6 e 12 meses foi de 93,80%, 89,60%, 81,30% e 72,92%, respectivamente. A função precoce foi adequada em 16 pacientes (72,72%), 16 (88,88%) e 6 (75%), respectivamente, nos grupos Em1, Em2 e Em3 (p = 0,547). A sobrevivência precoce foi de 90,90%, 100% e 87,5%. Em um ano, os valores foram 86,36%, 82,64% e 62,50%, respectivamente (p = 0,380).

Conclusões: enxertos esteatóticos microvesiculares

podem apresentar função inicial adequada, não comprometendo a sobrevivência geral dos pacientes transplantados. Desse modo, esse tipo de procedimento deveria ser considerado opção para pacientes que necessitam de um transplante e esses enxertos não devem ser rotineiramente descartados.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 5, n. 2, p. 40 - 45, 2003

INTRODUÇÃO

O transplante ortotópico de fígado é um procedimento cirúrgico seguro e rotineiro, indicado como tratamento de hepatopatias agudas ou crônicas em fase terminal e, nas duas últimas décadas, ocorreu um aumento dramático no número de transplantes e na qualidade de vida proporcionada aos pacientes, além de índices de sobrevivência superiores a 80% no primeiro ano (Deschênes *et al.*, 1998; Ferraz-Neto *et al.*, 1999; Neuberger, 2000).

Com tais resultados ocorreu, conseqüentemente, a ampliação do número dos potenciais receptores, no entanto, vem ocorrendo uma estabilidade no número de doadores, sendo observado um constante aumento no tempo de espera e maior mortalidade de pacientes aguardando o enxerto (Klassen, 1998).

Na tentativa de minimizar tal desproporção, possibilitando a extensão desse benefício a um número maior de pacientes, alguns grupos de transplantadores reavaliaram seus critérios de aceitação e utilização de enxertos hepáticos de doadores que, até então, eram considerados inadequados para transplante, entre eles, os enxertos com esteatose hepática (Makowka *et al.*, 1987; Mirza *et al.*, 1994; Ferraz-Neto *et al.*, 2000).

1 - Acadêmicos do curso de Medicina - CCMB/PUC-SP.

2 - Médico Coordenador da OPO - CHS.

3 - Professor Titular do Depto. de Cirurgia - CCMB/PUC-SP.

O uso de enxertos hepáticos com esteatose leve a moderada tem sido relatado como apropriado, uma vez que não está associado ao aumento da ocorrência não funcionamento primário do enxerto (D'Alessandro *et al.*, 1991; Adam *et al.*, 1991; Markin *et al.*, 1993), podendo ocorrer disfunção inicial e posterior recuperação, sem influência na sobrevivência.

Recentemente, foi proposta a diferenciação entre esteatose macrovesicular e microvesicular, pois esta última não aumentaria a incidência de lesão de preservação, disfunção inicial do enxerto ou não funcionamento primário do enxerto como observado na variante macrovesicular. Assim, mesmo os enxertos com esteatose hepática grave, se microvesicular, poderiam ser usados rotineiramente (Fishbein *et al.*, 1997).

No entanto, não há consenso para tal conduta, e enxertos com mais de 50% de esteatose microvesicular tem sido rotineiramente descartados. Yoong *et al.* (1999) sugeriram que retransplantes realizados com enxertos portadores

de esteatose microvesicular grave apresentariam resultados piores.

OBJETIVOS

Avaliar o impacto da esteatose microvesicular do enxerto na função hepática pós-operatória precoce e no prognóstico de pacientes transplantados de fígado.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados, retrospectivamente, 48 transplantes realizados em 48 pacientes no período compreendido entre novembro de 1995 a junho de 2000, com doadores cadáveres, no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em São Paulo. A idade variou de 13 a 73 anos, com média de 51,83 anos, sendo 40 do sexo masculino. O tempo de seguimento variou de 7 a 58 meses, tendo como média 27,26 meses.

As indicações para o transplante hepático foram sempre a doença hepática crônica (Tabela 1).

INDICAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES	%
Cirrose pelo vírus C	16	33,3
Cirrose pelo vírus C e hepatocarcinoma	7	14,6
Cirrose pelo vírus B	6	12,5
Doença hepática alcoólica	6	12,5
Cirrose criptogenética	3	6,5
Doença hepática alcoólica e hepatocarcinoma	2	4,2
Colangite esclerosante	2	4,2
Cirrose biliar primária	2	4,2
Atresia de vias biliares	1	2,0
Cirrose pelo vírus C e doença hepática alcoólica	1	2,0
Cirrose pelos vírus C e B	1	2,0
Cirrose pelos vírus C e B e hepatocarcinoma	1	2,0

Tabela 1. Indicações do transplante de fígado

Imediatamente antes do fechamento da parede abdominal, após o término do implante do enxerto no receptor, uma biópsia hepática por agulha de Menghini modificada (Hepafix[®]) foi realizada, sendo que o fragmento de fígado obtido foi fixado em formol a 10% e submetido a processamento anátomo-patológico de rotina com inclusão em parafina, e os cortes histológicos submetidos à coloração pela hemotoxilina e eosina (H.E.).

A análise anátomo-patológica pela microscopia óptica estudando a presença de esteatose nos cortes histológicos dos fragmentos obtidos na biópsia dos enxertos, com escolha aleatória dos campos de observação. O tamanho dos vacúolos de gordura contidos no interior dos hepatócitos foi classificado de acordo com sua comparação aos núcleos dos hepatócitos. O enxerto foi considerado como acometido por esteatose microvesicular quando os vacúolos eram menores que o núcleo celular.

Isso permitiu graduar a esteatose presente de acordo com a proporção de hepatócitos acometidos pela infiltração gordurosa, sendo considerados grau 0 quando não havia esteatose, grau I quando menos de 25% dos hepatócitos estivessem acometidos, grau II de 25% até 50%, grau III acima de 50% até 75% e grau IV mais que 75%. Assim, foi possível dividir em três grupos:

- grupo Em 1: enxertos sem esteatose hepática microvesicular.
- grupo Em 2: enxertos com esteatose hepática graus I ou II.
- grupo Em 3: enxertos com esteatose hepática graus III ou IV.

Os exames bioquímicos aspartatoaminotransferase (AST), bilirrubina total (BT), atividade de protrombina (AP) e relação normatizada internacional (RNI) foram realizados diariamente na primeira semana de pós-operatório ou enquanto os pacientes permaneciam internados; semanalmente, nas seguintes até completar um mês de pós-operatório e utilizados como elementos avaliadores da função precoce do enxerto hepático, entendendo como precoce o intervalo de tempo decorrido até o 30º dia pós-operatório.

Os dias de avaliação de tais valores foram do 1º ao 7º, 15º, 21º e 30º dia de pós-operatório.

A sobrevivência dos enxertos também foi

referida ao período precoce ou global, sendo precoce até o 30º dia e global durante o período total de seguimento desses pacientes.

Com a finalidade de estudar o impacto da esteatose microvesicular na função precoce do enxerto, foram definidos os pacientes com disfunção inicial do enxerto (DIE), não funcionamento primário do enxerto (NFPE) e função inicial adequada conforme os seguintes critérios:

- DIE: AST na primeira semana maior que 1.500 UI/l e atividade de protrombina menor que 30%.
- NFPE: pacientes que necessitaram de retransplante ou evoluíram a óbito durante a primeira semana de pós-operatório, excluindo-se causas técnicas ou imunológicas.
- Função adequada: o restante dos enxertos.

A análise estatística realizada através do teste estatístico aplicado às tabelas de contingência foi o χ^2 que, quando não aplicável, deu lugar ao Teste Exato de Fischer. A sobrevivência atuarial foi calculada pela análise de Kaplan-Meier.

O teste estatístico utilizado para a comparação de médias foi o teste T de Student. Quando mais de dois grupos foram comparados, aplicou-se o teste de análise de variância (Oneway ANOVA). Para as comparações de médias entre grupos em situações onde não se podia aplicar o Oneway ANOVA, utilizou-se seu equivalente não paramétrico, o Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Dos 48 pacientes estudados, 4 receberam enxertos com esteatose microvesicular grau I, 14 grau II, 5 grau III, 3 grau IV e 22 não apresentavam esteatose microvesicular. Logo, a divisão dos grupos resultou em 22 (45,83%) pacientes transplantados com enxertos sem esteatose microvesicular (grupo Em1), 18 (37,50%) pacientes transplantados com enxertos acometidos em até 50% dos hepatócitos por infiltração gordurosa (grupo Em 2) e 8 (16,67%) pacientes com enxertos acometidos em mais de 50% dos hepatócitos (grupo Em3).

Em relação ao impacto da esteatose hepática microvesicular na função precoce do enxerto, 8 (16,66%) apresentaram disfunção, sendo 5 do grupo Em 1, 2 (4,16%) do grupo Em 2 e 1 (2,08%) do grupo Em 3. Dos 2 pacientes que apresentaram NFPE, um não apresentava esteatose e outro apresentava

acima de 50% de esteatose. Trinta e oito (79,16%) pacientes apresentaram função inicial adequada, sendo que 6 apresentavam acima de 50% de

esteatose (Tabela 2). Não houve significância estatística entre os grupos ($p = 0,547$).

	Grupo	Adequada	DIE	NFPE	TOTAL
Esteatose Microvesicular	Em 1	16 (72,72%)	5 (22,73%)	1 (4,55%)	22
Esteatose Microvesicular	Em 2	16 (88,88%)	2 (11,12%)		18
Esteatose Microvesicular	Em 3	6 (75,00%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)	8
Total		38	8	2	48

Tabela 2. Função hepática precoce de acordo com o grau de esteatose microvesicular.

$P = 0,547$

NFPE - Não funcionamento primário do enxerto.

DIE - Disfunção inicial do enxerto.

Três pacientes (6,25%) apresentaram mortalidade precoce, sendo que dois enxertos não apresentavam esteatose hepática e um apresentava acima de 50% de esteatose. A Tabela 3 mostra que não houve diferença entre os grupos quanto à

mortalidade precoce ($p = 0,380$). Não houve também diferença na sobrevivência atuarial entre os três grupos. A sobrevivência aos 6, 12, 24 e 36 meses pode ser verificada na Tabela 4.

	GRUPO	NÃO	SIM	TOTAL
Esteatose Microvesicular	Em 1	20 (90,90%)	2 (9,10%)	22
Esteatose Microvesicular	Em 2	18 (100,00%)		18
Esteatose Microvesicular	Em 3	7 (87,50%)	1 (12,50%)	8
Total		45 (93,75%)	3 (6,25%)	48

Tabela 3. Impacto da esteatose microvesicular na mortalidade precoce

Meses	Em 1	Em 2	Em 3
6	90,91	94,44	75,00
12	86,36	82,64	62,50
24	86,36	59,68	62,50
36	86,36	59,68	62,50

Tabela 4. Impacto da esteatose microvesicular na sobrevivência atuarial dos pacientes

A crescente escassez de doadores de órgãos viáveis tornou a seleção rigorosa de potenciais doadores impraticável. A liberalização dos critérios utilizados para a seleção de potenciais doadores de enxertos hepáticos e vários fatores de risco que tradicionalmente impossibilitariam a utilização de um doador de fígado estão agora sendo reavaliados (Jacobbi *et al.*, 1995).

Entre esses fatores de risco, a esteatose hepática tem destaque devido à sua alta prevalência variando de 9% a 28% dos doadores nos diferentes estudos (Kakizoe *et al.*, 1990; Adam *et al.*, 1991; D'Alessandro *et al.*, 1991; Markin *et al.*, 1993; Ploeg *et al.*, 1993; Karayalçin *et al.*, 1994; Marsman *et al.*, 1996; Fishbein *et al.*, 1997; Garcia-Ureña *et al.*, 1998) e, no presente estudo, 54,17% dos enxertos apresentavam algum grau de esteatose microvesicular.

A esteatose hepática grave está presente em, aproximadamente, 3% dos doadores efetivos (Moret *et al.*, 1992) e, nesta casuística, 16,67% (8) apresentavam esteatose microvesicular grave, sendo, portanto, índices superiores aos da literatura, demonstrando critérios flexíveis de seleção de doadores.

Dessa maneira, a realidade atual do transplante de fígado tem despertado interesse quanto ao problema da esteatose do enxerto tanto pela sua alta prevalência entre potenciais doadores de órgãos como pela possibilidade de disfunção hepática grave no pós-operatório. Assim, a maioria dos enxertos hepáticos com mais de 50% de esteatose tem sido descartada pelas equipes por serem inadequados ao transplante. Porém, como até 50% dos candidatos em algumas listas de espera morrem sem receber o transplante, esforços consideráveis têm sido realizados para aumentar o uso de doadores previamente considerados de qualidade "marginal", entre eles, os enxertos esteatóticos.

No estudo realizado por Marsman *et al.* (1996), realizou-se seleção rigorosa recusando os enxertos com mais de 30% de esteatose e, ainda assim, concluíram que a sobrevivência dos pacientes e enxertos, após a utilização de enxertos esteatóticos, foram significativamente menores. Dessa forma, no presente estudo, 26/48 doadores seriam utilizados por apresentarem até 25% de esteatose microvesicular e os 22 restantes (45,83%) teriam sido descartados.

A taxa de sobrevivência no primeiro mês foi de 90,90%, 100% e 87,50% e, aos 6 meses foi de 90,9%, 94,44% e 75%, respectivamente, para os grupos Em1, Em2 e Em3. Dessa forma, a seleção de pacientes portadores apenas de esteatose leve causaria um desperdício de doadores viáveis em uma época de escassez de doadores e com mortalidade em lista próxima de 50%. Assim, como Fishbein *et al.* (1997), que obteve índices de sobrevivência adequados utilizando enxerto hepáticos com esteatose microvesicular moderada a grave, julgamos seguro o emprego de tais enxertos.

Yoong *et al.* (1999) obtiveram resultados pouco satisfatórios com o uso de doadores acometidos por esteatose microvesicular grave em pacientes submetidos a retransplantes e, portanto, esses resultados provavelmente seriam decorrentes da seleção inadequada de receptores. Apesar desses enxertos serem considerados seguros para qualquer receptor, como já citado por outros autores (Garcia-Ureña *et al.*, 1998), poderia ser um risco elevado a associação de doadores acometidos por esteatose grave e o retransplante.

Quanto ao impacto da esteatose microvesicular sobre a função do enxerto, os dois pacientes que apresentaram NFPE pertenciam aos grupos Em 1 e Em 3. A disfunção ocorreu em 5/22 (22,73%) pacientes que receberam enxertos do grupo Em 1, 2/18 (11,12%) do grupo Em 2 e 1/8 (12,5%) do grupo Em 3. A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa, portanto, como na casuística de Fishbein *et al.* (1997), a utilização de doadores com esteatose microvesicular não aumentou o risco de desenvolvimento de DIE ou NFPE. Contudo, um dos pacientes transplantados com um enxerto acometido por esteatose microvesicular grau IV, apresentou NFPE e, conforme citado por Yoong *et al.* (1999), esses enxertos apresentariam resultados desfavoráveis quando acima de 60% de esteatose. Em nossa casuística porém, dos três enxertos com mais de 75% de esteatose, apenas um apresentou NFPE. Assim, como Deschênet *et al.* (1998), a esteatose não foi fator de risco para a disfunção inicial do enxerto.

A esteatose microvesicular também não influenciou a sobrevivência dos pacientes uma vez que aos 6 e 12 meses os índices atingiram 94,44% e 82,64% no grupo Em 2 e 75% e 62,50% no grupo Em 3 foram semelhantes ao compará-los com 90,91% e 86,36% do grupo sem esteatose. Apesar

da menor sobrevivência no grupo Em 3, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa e, além disso, dos 3/8 pacientes que faleceram, em dois não havia relação com a função do enxerto, sendo uma morte causada por septicemia após nove meses de transplante, e outro por fistula porto-biliar, causada pelo desenvolvimento de linfoma no enxerto hepático. O outro paciente faleceu de NFPE. Assim, como para Fishbein *et al.* (1997), a utilização de enxertos acometidos por esteatose microvesicular foi segura e não devem ser descartados rotineiramente, mesmo quando acima de 50% de infiltração de gordura.

Em São Paulo, segundo dados da Secretaria de Estado da Saúde, publicados em sua página na internet, a sobrevivência global de todas as equipes transplantadoras juntas é de 63,92%. Em nossa casuística, a sobrevivência de 3, 6, e 12 meses foi, respectivamente, 89,6%, 81,3% e 72,92%. Assim, a decisão de transplantar um paciente utilizando um enxerto esteatótico ficará a critério de cada equipe, dependendo da necessidade de seus pacientes bem como da associação de fatores de risco para um prognóstico desfavorável. Experiências como esta podem servir para a reavaliação de critérios de seleção até então utilizados, otimizando o uso dos doadores já existentes e beneficiando um número cada vez maior de pacientes.

CONCLUSÃO

Enxertos esteatóticos microvesiculares apresentam função inicial adequada, não comprometem a sobrevivência geral dos pacientes transplantados. Desse modo, esse tipo de abordagem deveria ser considerada como opção para pacientes que necessitam de um transplante, e esses enxertos não devem ser rotineiramente descartados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioğlu I, Kafetzis I, et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-40.
2. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Solinger HW, Hoffman RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1536-7.
3. Deschênes M, Belle SH, Krom RAF, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66:302-10.
4. Ferraz-Neto BH, Afonso RC, Saad WA. Situação do transplante hepático no Brasil. *Diagn Trat* 1999; 4:7-11.
5. Ferraz-Neto BH, Afonso RC, Leitão RC, Venco F, Macedo CPF, Meira Filho SP, et al. Marginal liver donors decrease waiting period in liver transplantation lists in Brazil [Abstract]. *Liver Transplant* 2000; 6:13.
6. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997; 64:248-51.
7. Garcia-Ureña MA, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, Romero CJ, Garcia IG, Seguro CL, et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? *World J. Surg* 1998; 22:837-44.
8. Jacobbi LM, McBRIDE VA, Etheredge E.E, McDonald JC, Cooper ES.; Frey D, et al. The risks, benefits, and costs of expanding donor criteria. *Transplantation* 1995; 60:1491-6.
9. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology* 1990; 11:932-41.
10. Karayalçın K, Mirza DF, Harrison RF, da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, et al. The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 1994; 57:1323-7.
11. Klassen AC, Klassen DK, Brookmeyer R, Frank RG, Marconi K. Factors influencing waiting time and successful receipt of cadaveric liver transplant in the United States 1990-1992. *Med Care* 1998; 36:281-94.
12. 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; 19:2378-82.
13. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993; 56:1403-9.
14. 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; 62:1246-51.
15. Mirza DF, Gunson BK, da Silva RF, Mayer AD, Buckels JAC, et al. Policies in Europe on "marginal quality" donor livers. *Lancet* 1994; 344:1480-3.
16. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53:383-6.
17. Neuberger J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32:198-207.
18. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsh JD, Hoffman RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-13.
19. Yoong KF, Gunson BK, Neil DAH, Mirza DF, Mayer AD, Buckels JAC, et al. Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation. *Transplant Proc* 1999; 31(1-2):550-1.

As opiniões expressas nesta sessão representam o ponto de vista de seu Autor e não, necessariamente, o da Revista.