



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

William José Duca

**Estudo comparativo entre as soluções de
preservação ViaSpan® e Celsior® utilizadas em
transplante de fígado.**

São José do Rio Preto
2009

WILLIAM JOSÉ DUCA

**Estudo comparativo entre as soluções de
preservação ViaSpan[®] e Celsior[®] utilizadas em
transplante de fígado.**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Doutor
no Curso de Pós-graduação em
Ciências da Saúde, Eixo Temático:
Medicina Interna**

Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

**São José do Rio Preto
2009**

WILLIAM JOSÉ DUCA

Estudo comparativo entre as soluções de preservação ViaSpan[®] e Celsior[®] utilizadas em transplante de fígado.

BANCA EXAMINADORA

**TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
DOUTOR**

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

1^o Examinador: Prof. Dr. Adriano Miziara Gonzalez

2^o Examinador: Prof. Dr. Claudio de Moura Lacerda

3^o Examinador: Profa, Dra. Rita de Cássia M. A. da Silva

4^o Examinador: Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile

São José do Rio Preto

10 / 06 / 2009

Duca, William José

Estudo comparativo entre as soluções de preservação ViaSpan® e Celsior® utilizadas em transplante de fígado / William José Duca.
São José do Rio Preto, 2009
xi, 104p.; 29,5 cm

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva

1. Estudo Comparativo; 2. Soluções para Preservação de Órgãos; 3. Transplante de Fígado; 4. Doadores de Tecidos.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais **José** e **Ana** pelo exemplo de honestidade, dedicação e amor em família. Meu porto seguro.

À minha esposa **Luciana** pelo amor, compreensão, incentivo e cumplicidade. Sempre ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus filhos **Fellipe** e **Vinícius** pelo amor incondicional. Fizeram-me entender o amor sem limite e a alegria de ser pai.

Às minhas irmãs **Ana Paula** e **Ana Claudia**. À distância nos separou fisicamente, mas não tirou vocês de meu coração.

Aos meus sogros **Wanderley** e **Maria** por me receberem, integralmente, em sua família.

À **Deus** por todos as oportunidades que colocou em meu caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Renato Ferreira Silva**, médico exemplar, homem de caráter e ética inabaláveis e espírito inovador. Despertou em mim o entusiasmo pelos transplantes e pela carreira acadêmica.

À **Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva**, médica dedicada, culta e detalhista. Mentora e incentivadora de pesquisas. Sempre me salvando nas dúvidas mais cruéis.

Ao **Prof. Dr. Luiz Sérgio Leonardi**, pela oportunidade de realizar meu aprendizado em transplante e cirurgia hepática na UNICAMP. Um exemplo de dedicação a vida acadêmica.

À **Profa. Dra. Ilka de Fátima Boin**, cirurgiã, nutróloga, diretora clínica, professora, pesquisadora, mãe e esposa. Um exemplo de força, garra e dedicação.

Ao **Dr. Paulo Cesar Arroyo Júnior**, amigo e companheiro de trabalho. Sem o seu apoio não seria possível realizar este trabalho.

A **Enfermeira Helen** e aos alunos **Aline, Cassiana e Daniel** pela ajuda fundamental na coleta dos dados.

Ao **Prof. Dr. José Antonio Cordeiro** pela paciência e realização da análise estatística.

EPÍGRAFE

**“Não se aprende, senhor, na fantasia
Sonhando, imaginando ou estudando;
Senão vendo, tratando e pelejando.”**

Luiz de Camões, Lusíadas, Chant X, CLIII

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tempo de isquemia quente, dividido em subgrupos, pelos grupos A e B.....	28
Figura 2: Tempo de isquemia fria, dividido em subgrupos, pelos grupos A e B.....	29
Figura 3: Lesão de isquemia/reperfusão nos grupos A e B	30
Figura 4: Esteatose hepática nos grupos A e B	30
Figura 5: Associação da rejeição com os grupos pelo diagrama das dependências	32
Figura 6: Curva da sobrevida atuarial pelo método Kaplan-Meier.....	36
Figura 7: Incisão cirúrgica utilizada para a retirada de múltiplos órgãos .	90
Figura 8: Abertura da artéria aorta.....	90
Figura 9: Canulação da veia mesentérica superior	90
Figura 10: Ligadura da artéria aorta	91
Figura 11: Aspecto final após cirurgia de mesa	92
Figura 12: Técnica Clássica com “bypass” veno-venoso no transplante de fígado.....	95
Figura 13: Técnica Clássica com remoção da veia cava retro-hepática....	95
Figura 14: Dissecção da veia cava retro-hepática - técnica piggyback	96
Figura 15: Veia cava retro-hepática preservada - técnica piggyback.....	96
Figura 16: Micrografias da graduação da isquemia/reperfusão.....	97
Figura 17: Micrografias da graduação da esteatose.....	98

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Variáveis dos doadores de fígado distribuídas por grupo.....	25
Tabela 2: Características dos receptores distribuídos por grupo	26
Tabela 3: Dados do período intra-operatório distribuídos por grupo	27
Tabela 4: Falência primária e disfunção primária do enxerto distribuída por grupo.....	31
Tabela 5: Grau de rejeição celular aguda distribuída por grupo.....	31
Tabela 6: Estenose da via biliar distribuída por grupo.....	33
Tabela 7: Estenose e trombose da artéria hepática distribuída por grupo	33
Tabela 8: Causas de retransplante distribuídas por grupo	34
Tabela 9: Complicações no pós-transplante de fígado nos grupos A e B..	34
Tabela 10: Sobrevida dos receptores dos grupos A e B.....	35
Tabela 11: Enzimas hepatocíticas distribuídas por grupo.....	98
Tabela 12: Variáveis preditoras de sobrevida do enxerto e do receptor na UCLA (Los Angeles) e nos grupos A e B	99
Quadro 1 : Composição da solução ViaSpan [®] e Celsior [®]	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALT - transaminase glutâmico pirúvica
APH - arterio-portografia hepática
AST - transaminase glutâmico oxaloacética,
CH - concentrado de hemáceas
CMV - citomegalovirus
CPER - colângiopancreatografia endoscópica retrógrada
°C – grau Celsius
DPE – disfunção primária do enxerto
DVA - drogas vasoativas
FAMERP – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FPE – falência primária do enxerto
FUNFARME – Fundação Faculdade de Medicina
G – unidade de medida de agulha
h – hora ou horas
HAI de novo - hepatite auto-imune de novo
HCC - hepatocarcinoma
HES – amido hidroxietílico
HLA - antígeno leucocitário humano
Ht – hematócrito
HTK - Custodiol
IPF – initial poor function
IR- índice de resistência
MHC - moléculas do complexo principal de histocompatibilidade
ml/min – mililitro por minuto
mm – milímetro
mmol/L – milimol por litro
Na - sódio sérico
nº – número
OKT-3 –anticorpo monoclonal anti-linfocito
OLT – ortotopic liver transplantation
O₂ - oxigênio
PCR – parada cardio-respiratória
PDS - fio de sutura de polydioxanone
PFC - plasma fresco congelado
PNF – primary non function
R\$ - Reais (moeda brasileira)
Re-Tx - retransplante de fígado

RNM - ressonância nuclear magnética
SG5% - Soro Glicosado a 5%
TCT - tempo cirúrgico total
TIF - tempo de isquemia fria
TIQ - tempo de isquemia quente
TxF - transplante de fígado
UI – unidade internacional
UI/L – unidade internacional por litro
UI/dL – unidade internacional por decilitro
USD – ultrassonografia com doppler
USF- ultrassonografia de fígado
UTI - unidade de terapia intensiva
UW - Universidade de Wisconsin
 $\mu\text{g/Kg/min}$ – micrograma por quilograma por minuto

RESUMO

Introdução: O transplante de fígado (TxF) é hoje o padrão ouro para o tratamento da doença hepática terminal. A preservação do enxerto é a pedra fundamental para o TxF com doador cadáver. Nesse contexto, é importante avaliar a eficácia das diferentes soluções de preservação. Nosso objetivo foi comparar os resultados de TxF, realizados com órgãos de doadores cadáver, preservados com as soluções de preservação ViaSpan[®] ou Celsior[®]. **Casuística e Método:** Avaliamos retrospectivamente 72 pacientes submetidos a TxF. Desses, 36 tiveram seus enxertos preservados com a solução ViaSpan[®] (Grupo A) e 36 com Celsior[®] (Grupo B) da seguinte forma: perfusão *in situ* de 1000 ml na veia porta de ViaSpan[®] ou Celsior[®] e 3000 ml de Euro-Collins na aorta; e na mesa administraram-se 500 ml de ViaSpan[®] ou Celsior[®] na veia porta, 250 ml na artéria hepática e 250 ml na via biliar. Avaliamos as seguintes variáveis nos grupos A e B: custo das soluções, dados dos doadores, dados dos receptores, dados do intra-operatório, lesão de preservação e esteatose do enxerto com biópsia realizada após a reperfusão. Como resultado do TxF avaliamos: falência primária (FPE) e disfunção primária do enxerto (DPE), rejeição, complicações da via biliar, complicações da artéria hepática, retransplante, sobrevida do receptor no primeiro ano de pós-transplante. **Resultados:** O

tempo de isquemia quente e tempo cirúrgico maiores no grupo A ($p= 0,002$ e $0,001$ respectivamente). O custo da solução Celsior[®] foi menor (R\$ 400,00 a menos por litro). O restante dos dados dos doadores, dados dos receptores, lesão de preservação e esteatose do enxerto com biópsia realizada após a reperfusão, FPE e DPE, retransplante, sobrevida do receptor não mostraram diferença estatística. A estenose da via biliar foi de 3 (8,3%) casos no grupo A e 8 (22,2%) no grupo B ($p= 0,19$) e a trombose da artéria hepática foi 4 (11,1%) casos no grupo B e ausente no grupo A ($p= 0,11$). **Conclusão:** O resultado de TxF, realizado com doador cadáver, preservado com as soluções ViaSpan[®] ou Celsior[®] foi similar. Contudo observamos um maior número de estenose de via biliar e trombose arterial nos receptores de órgãos preservados com a solução Celsior[®]. Assim, acreditamos que sejam necessários novos trabalhos para esclarecer esta relação.

Palavras-chave: Estudo Comparativo; Soluções para Preservação de Órgãos; Transplante de Fígado; Doadores de Tecidos.

ABSTRACT

Introduction: liver transplantation (OLT) is today the gold standard for the treatment of the end-stage liver disease. The preservation of graft is the cornerstone for the OLT with cadaveric donor. In this context, it is important to evaluate the effectiveness of different solutions used for it. Our objective was to compare the results of OLT, carried out with cadaveric donor, preserved with the solutions of preservation ViaSpan[®] or Celsior[®]. **Casuistic and Method:** we evaluated retrospectively 72 recipients of the OLT. Of these, 36 had their graft preserved with ViaSpan[®] solution (Group A) and 36 with Celsior[®] solution (Group B) as follows: the donor was perfused *in situ* of 1000 ml in the portal vein of ViaSpan[®] or Celsior[®] and 3000 ml of Euro-Collins in aortic artery; in the table managed ViaSpan[®] or Celsior[®] 500 ml in the portal vein, 250 ml in hepatic artery and 250 ml in the biliary duct. The following variables in groups A and B were evaluated: cost of the solutions, characteristics of the donors, characteristics of the recipients, intraoperative details, reperfusion injury and esteatose of graft with biopsy carried out after the reperfusion. As results of the OLT were evaluated: grafts with primary nonfunction (PNF), initial poor function (IPF), rejection, complications of the biliary duct, complications of the hepatic artery, retransplantation, follow up of the

receiver in the first year after the OLT. **Results:** bigger warm ischemia and duration of surgery in group A ($p= 0,002$ and 0.001 respectively). The cost of the Celsior solution was lower (less than U\$ 266.00 per litre). The remaining: characteristics of the donors, characteristics of the recipients, reperfusion injury, steatosis, PNF, PDF, rejection, retransplantation and recipients survival had not shown significant difference in statistics. Stenosis of the biliary duct was 3 cases (8.3%) in group A and 8 (22.2%) in group B ($p= 0.19$) and thrombosis of the hepatic artery were 4 cases (11.1%) in group B and none in group A ($p= 0.11$). **Conclusion:** the result of OLT, performed with cadaveric donor, preserved with ViaSpan[®] or Celsior[®] solutions was similar. However we observe a trend of bigger number of stenosis of the biliary duct and thrombosis of the hepatic artery in the recipients of agencies preserved with the Celsior[®] solution. Thus, we believe that more research is necessary to clarify this relation.

Key words: Comparative study; organ preservation; liver transplantation; preservation solution; UW solution; Celsior[®] solution.

1. INTRODUÇÃO

A preservação de órgãos é a pedra fundamental para o sucesso do transplante com doador cadáver. Possibilita que pacientes em fase final de sua doença sejam transplantados com órgãos vindos de regiões distantes.⁽¹⁾

Durante o período de isquemia total, que compreende o tempo entre o clampeamento dos vasos do doador até a confecção das anastomoses vasculares no receptor, ocorre diminuição dos compostos ricos em fósforo, inibindo assim os sistemas de transporte da membrana celular e resultando em acúmulo de íons e água dentro da célula e, conseqüentemente, edema celular. O acúmulo progressivo de lactato resultante da glicólise anaeróbica diminui o pH intracelular que altera a função enzimática e desestabiliza a membrana lisossomal, liberando enzimas líticas.⁽²⁾ Este período de isquemia total é dividido em tempo de isquemia fria e quente. O primeiro inicia-se no clampeamento da artéria aorta no receptor e estende-se até a retirada do órgão da solução gelada e o segundo inicia-se na retirada do órgão desta solução e vai até a reperfusão do órgão. Estudos sugerem que a isquemia quente é diferente da isquemia fria para o fígado.^(1,3) A isquemia quente é a causadora de maior dano hepatocelular, enquanto a fria está mais relacionada ao dano no sistema vascular; incluindo desabamento sinusoidal, com alteração das células de Kupffer e endoteliais.^(1,4) Após a reperfusão, a liberação de radicais livres

de oxigênio dispara uma série de processos patológicos que comprometem ainda mais a vitalidade do órgão. Entre esses processos estão: lesão da membrana celular por peroxidação lipídica, apoptose, ativação e infiltração de polimorfonucleares, ativação das células apresentadoras de antígenos MHC (moléculas do complexo principal de histocompatibilidade) e expressão de moléculas de adesão.^(2,5,6) Como resultado, ocorre aumento da antigenicidade do órgão e maior vulnerabilidade aos mecanismos alogênicos dependentes, que aceleram o processo de rejeição.^(7,8) A lesão hepática causada pela isquemia-reperfusão está associada ao atraso da função do órgão (disfunção primária do enxerto). Este atraso pode ser reversível ou necessitar de re-transplante quando o enxerto não funcionar (falência primária do enxerto).^(1,7,8)

A primeira tentativa registrada de se conservar um órgão foi feita por Loebel, em 1849.(apud Martins, 2005² e Palmer, 2004⁹) O interesse por essa área de pesquisa cresceu e na década de 60, Levy demonstrou que o frio reduz o metabolismo energético celular e o consumo de oxigênio (84% a 20⁰C e 94% a 10⁰C) e os órgãos a serem transplantados permaneciam viáveis por até 28h, quando conservados em temperaturas baixas.^(9,10) A hipotermia ainda continua sendo o principal método de preservação.^(1,9,10) Dois métodos de preservação também foram desenvolvidos neste período, a hipotermia estática

e a perfusão mecânica contínua. A hipotermia estática consiste no resfriamento imediato seguido por lavagem do sangue dos vasos com soluções de preservação geladas. Pode ser realizada “*in situ*” ou “*ex situ*”, isto é, com o órgão dentro ou fora do doador. A técnica “*in situ*” é a mais utilizada para a captação de múltiplos órgãos no doador cadáver, por ser prática e eficiente. Na perfusão mecânica, o órgão é perfundido por via arterial com solução preservante oxigenada com o auxílio de uma máquina de perfusão. Esta é pouco utilizada por não ser prática, necessitar de um perfusionista e também pelo risco de contaminação.^(1,2,10) Norteados por estes princípios estudiosos desenvolveram inúmeras soluções para prolongar o tempo de preservação do órgão e manter a sua viabilidade funcional.

As soluções de preservação têm como objetivo atenuar as conseqüências metabólicas desta isquemia a frio, reduzindo o consumo de O₂, a atividade metabólica, a acidose intracelular, a produção de radicais livres e a lesão endotelial.^(1,2,9,10)

Collins *et al.* (1969) desenvolveram uma solução de preservação para ser utilizada em condições de hipotermia.^(9,10) Essa solução continha alta concentração de potássio a fim de mimetizar a composição intracelular. Além disso, apresentava grande concentração de glicose, a qual tinha a finalidade de

proporcionar equilíbrio osmótico adequado. O problema da solução de Collins era a formação de precipitado quando o magnésio, usado para estabilizar a membrana celular, se ligava ao fosfato. Essa situação foi resolvida com a substituição do magnésio por manitol, resultando na conhecida solução Euro-Collins, adotada mundialmente por centros de transplantes.^(1,2,10) Na prática clínica, o fígado permanecia viável entre 8 a 10h.^(2,10)

Com o aumento do número de transplantes houve a necessidade da captação de órgãos em locais distantes, resultando em prolongamento do tempo de isquemia fria do órgão. Ao constatar aumento da lesão celular por este tempo prolongado, Belzer em 1974, iniciou sua pesquisa para desenvolver uma nova substância de maior eficácia nessas condições. Outra preocupação de Belzer foi acrescentar componentes que minimizassem a lesão de reperfusão, que no fígado é atribuída à ativação de células de Kupffer. Cinco anos depois, finalmente formulou sua solução, também baseada na composição intracelular, que nos dias de hoje, após algumas pequenas modificações, é conhecida como solução da Universidade de Wisconsin (UW).^(1,9) Assim, a UW, substituiu a solução desenvolvida por Collins (Euro-Collins), tornando-se largamente aceita como solução padrão na preservação do fígado.^(2,9) Atualmente comercializada no Brasil com o nome ViaSpan[®].

Alguns trabalhos experimentais mostram viabilidade do fígado em até 48h, porém na prática clínica é aconselhável que este tempo não exceda 17h.^(1,11)

Até o final da década de 70 o transplante de fígado era considerado um procedimento experimental. O bom resultado do transplante de órgãos sólidos na década de 80 (do século passado), devido às soluções de preservação, aperfeiçoamento da técnica cirúrgica desenvolvida por Thomas E. Starzl^(12,13) e pela descoberta do imunossupressor ciclosporina por Borel e sua introdução na prática clínica por Calne,⁽¹⁴⁾ culminou com o reconhecimento do transplante de fígado como procedimento terapêutico para as doenças hepáticas crônicas no “ National Institutes of Health Consensus Development Conference” em 1983.⁽¹⁵⁾

Outras soluções estão sendo utilizadas atualmente com resultados similares ao ViaSpan[®] como é o caso da Custodiol[®] (HTK) e da Celsior[®].⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Nestas soluções os pesquisadores utilizam colóide sintético, solutos impermeabilizantes, nutrientes, antioxidantes e eletrólitos para reduzir a lesão de isquemia/reperfusão. As composições das soluções de preservação estão descritas no Quadro 1. (Apêndice 7.1 – página 87).

Embora a composição da solução Celsior[®] tenha sido norteadada pelos princípios gerais da preservação de órgãos a frio do metabolismo específico

do miocárdio, parece que alguns dos seus constituintes (histidina, manitol e magnésio) tornaram essa solução tão eficaz para transplante de órgãos abdominais quanto para o cardíaco.^(16,19,20) A solução Celsior[®] pode ser uma nova alternativa ao ViaSpan[®], por apresentar baixa viscosidade, menor concentração de potássio, substâncias antioxidantes mais estáveis,^(16,18) assim, dispensando a lavagem do fígado (“*flushing*”) antes da reperfusão.⁽¹⁶⁾ Outros dois pontos são apontados como positivos para o Celsior[®] em relação ao ViaSpan[®]: 1) tempo de validade de 24 meses para a Celsior[®] e 12 para a ViaSpan[®] e 2) a solução Celsior[®] já vem pronta para o uso; enquanto que a ViaSpan[®] necessita de manipulação para adição de dexametasona 16 mg, penicilina G 200.000 UI e 40 UI de insulina regular.⁽¹⁶⁾

A solução ViaSpan[®] por sua alta viscosidade pode ser responsável por uma preservação menos adequada da árvore biliar e ocasionar estenoses.^(10,21-23) Nestes trabalhos os autores preconizaram o uso de soluções menos viscosas para perfundir a artéria aorta.⁽²¹⁾ Estes trabalhos também favorecem a solução Celsior[®], tendo em vista sua baixa viscosidade.⁽¹⁶⁾

Em agosto de 2003 ocorreu no Brasil uma dificuldade de importar a solução ViaSpan[®]. Em busca de uma resolução para este problema, encontramos disponível no mercado nacional a solução de preservação

Celsior[®]. Esta, tinha um preço menor que a solução ViaSpan[®] e estava respaldada por inúmeros trabalhos na literatura mostrando similaridade, quanto a preservação do fígado de doador cadáver, entre as soluções Celsior[®] e ViaSpan[®].^(16,19,20,24-27) Assim, iniciamos a utilização da solução Celsior[®] em nossa unidade. A perfusão “*in situ*” foi com 1 litro da solução Celsior[®] na veia porta e 3 litros da Euro-Collins[®] na artéria aorta e na “*ex situ*” utilizamos 1 litro de Celsior[®]. No período de agosto de 2003 a maio de 2004, após 36 transplantes de fígado, a nossa observação clínica levantou a hipótese que os resultados com a solução Celsior[®] pareciam ser piores, isto é, maior número de trombose de artéria hepática e estenose da via biliar. Reforçando a nossa hipótese, Janssen *et al.*(2004), em um estudo com culturas de células endoteliais do fígado, concluíram que a ViaSpan[®] é muito superior a Celsior[®] que por sua vez é superior a HTK contra a lesão de preservação destas.⁽²⁰⁾ Em contrapartida outros trabalhos demonstraram que a Celsior[®] foi uma solução apropriada para preservação hepática durante um período de isquemia a fria de até 24 horas, assemelhando-se a solução ViaSpan[®].⁽²⁴⁻²⁸⁾

Não encontramos, até a data de 31/08/2008, citações no site **Entrez PubMed** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) sobre preservação de

fígado de doador cadáver, utilizando a solução de Euro-Collins[®] na perfusão da artéria aorta e Celsior[®] na veia porta.

Nosso objetivo foi analisar o custos da solução e os resultados de transplantes de fígados preservados com a ViaSpan[®] e comparar com o custo da solução e os resultados de transplantes de fígados preservados com a Celsior[®].

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1 Casuística

Realizamos um trabalho prospectivo com coleta de dados retrospectiva, onde estudamos 72 pacientes que foram transplantados com doador cadáver no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP / FUNFARME), pelo serviço de Transplante de Fígado e Intestino Delgado, no período de 10 de novembro de 2002 a 30 de maio de 2004.

Em 15/08/03 iniciamos a utilização da solução Celsior[®] de rotina. Realizamos 36 transplantes até 22/05/2004 com enxertos preservados com esta solução. Esta seqüência foi interrompida por seis casos de órgãos retirados por outros serviços que utilizaram a solução ViaSpan[®]. Estes 36 pacientes que tiveram os seus fígados transplantados preservados com a Celsior[®], a partir de agora serão chamados de Grupo B.

O Grupo A foi constituído por 36 casos de transplantes com órgãos preservados com a solução ViaSpan[®], sendo 28 anteriores à 15/08/2003 e 08 posteriores a 22/05/2004.

Os transplantes realizados com órgãos importados de outros serviços foram excluídos do estudo para manter uma padronização técnica.

Estudamos a evolução pós-transplante por um período de um ano.

O pareamento foi realizado desta maneira devido ao tempo do estudo e também para que os grupos ficassem no mesmo contexto, isto é, mesmos cirurgiões, anesthesiologistas e intensivistas.

Para melhor compreensão do estudo, descrevemos sobre as cirurgias do doador, do enxerto e do receptor no Apêndice 7.2 (página 88) e também, sobre o protocolo de acompanhamento no pós-transplante no Apêndice 7.3 (página 97).

2.2 Técnica de preservação do enxerto

A preservação do órgão foi realizada com a técnica de hipotermia estática e com o órgão ainda no interior do doador (perfusão “*in situ*”). Após a dissecação e introdução de uma cânula nos vasos, a artéria aorta abdominal foi perfundida com 3000 ml de Euro-Collins e a veia porta com 1000 ml de ViaSpan[®] ou Celsior[®] gelada. Concomitantemente foi colocado soro ringer-lactato estéril, congelado e triturado na cavidade abdominal. Após a retirada do fígado da cavidade abdominal do doador, ele foi colocado em um recipiente e perfundido (perfusão “*ex situ*” na mesa) com 1000 ml de ViaSpan[®] ou Celsior[®], distribuídos da seguinte forma: 500 ml na veia porta, 250 ml na artéria hepática e 250 ml nas vias biliares. Em seguida o órgão foi

armazenado em 3 sacos plásticos estéreis, com ViaSpan[®] ou Celsior[®]. O órgão foi acondicionado em recipiente térmico com gelo. Esta técnica de perfusão é utilizada por nossa equipe conforme protocolo adaptado que substituiu a solução Marshall[®] por Euro-Collins,^(21,29) da Unidade de Fígado do Hospital Queen Elizabeth – Birmingham – UK. Esta forma de perfusão também tem sido utilizada por outras equipes no Brasil para a preservação do fígado⁽³⁰⁾ e “*pré-flushing*” do enxerto de pâncreas.^(31,32)

2.3 Lavagem do enxerto

Realizamos a lavagem do enxerto (“*Flushing*”) com 500 mL de soro glicosado a 5% (SG5%), aquecido a 36^o C e imediatamente antes da reperfusão do enxerto pela veia porta. O SG 5% foi infundido pela veia porta por uma sonda de nelaton nº 10, introduzida na linha de sutura e drenado na veia cava inferior infra-hepática por uma sonda de nelaton nº 12, introduzida na linha de sutura (na técnica clássica) ou diretamente pela cava infra-hepática do enxerto (na técnica piggyback). Este procedimento foi realizado nos dois grupos.

2.4 Custos das soluções de preservação

Analisamos o preço (em Reais) das soluções de preservação ViaSpan[®] e Celsior[®] no período do estudo e o preço em Dezembro 2007. Fonte: departamento de compras do Hospital de Base de São José do Rio Preto – FUNFARME / FAMERP.

2.5 Variáveis avaliadas nos grupos A e B

2.5.1 Características dos doadores

Os dados foram coletados no momento da doação através da ficha do doador da central de transplantes. (Anexo 8.1 – página 101)

Analisamos nos doadores:

- a) idade – em anos
- b) dias de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI)
- c) hematócrito
- d) enzimas hepatocíticas – AST e ALT
- e) sódio sérico.
- f) nível sérico de bilirrubina total.
- g) ocorrência de parada cardio-respiratória.

h) infusão endovenosa de drogas vasoativas como: noradrenalina $>0,3\mu\text{g/Kg}/\text{minuto}$ ou dopamina $10\mu\text{g/Kg}/\text{minuto}$.⁽³³⁻³⁵⁾

i) presença de infecção – sim ou não

j) uso de bebida alcoólica.

2.5.2 Características dos receptores

Os parâmetros avaliados do receptor antes do transplante foram:

a) sexo.

b) idade.

c) etiologia da hepatopatia.

d) Child-Pugh – calculado a partir de exame coletados no dia do transplante.

2.5.3 Dados do intra-operatório

Em relação ao intra-operatório foram analisados:

a) tempo de cirurgia.

b) tempo de isquemia quente. Foi dividido em 3 subgrupos: até 60 minutos, entre 60 e 90 minutos e maior que 90 minutos.

- c) tempo de isquemia fria. Foi dividido em 3 subgrupos: até 8 horas, de 8 a 12 horas e maior que 12 horas
- d) utilização de hemoderivados.
- e) técnica cirúrgica empregada
- f) utilização de drogas vasoativas endovenosas como: noradrenalina $>0,3\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ ou dopamina $>10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$.⁽³³⁻³⁵⁾

2.5.4 Lesão de isquemia/reperfusão e esteatose do fígado transplantado

A lesão de isquemia/reperfusão do órgão foi avaliada por biópsia hepática realizada, imediatamente antes do fechamento da parede abdominal, com agulha de Trucuth de 14G. Esta é denominada “biópsia tempo zero”. Os fragmentos de fígado obtidos foram fixados em solução de formol tamponado a 10% por um período mínimo de três horas e processados conforme as técnicas histológicas de rotina até a inclusão em parafina. Foram feitos vários cortes histológicos com 3 mm a 5 mm de espessura, corados por hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson. A análise de isquemia/reperfusão foi feita com protocolo que considerou as lesões hepáticas gerais (degeneração hidrópica,

diferentes tipos de necrose hepatocelular e inflamação), sendo estas graduadas em discretas (acometimento de até 50% dos hepatócitos), moderadas (acometimento de 50% a 75% dos hepatócitos) ou acentuadas (acometimento de mais de 75% dos hepatócitos).^(36,37) A esteatose foi graduada em ausente, leve (acometimento de até 30% dos hepatócitos), moderada (de 30 a 60% dos hepatócitos) e grave (acima de 60%).⁽³⁸⁾ Figuras 16 e 17 (paginas 97 e 98).

2.5.5 Falência primária do enxerto (FPE)

Caracterizada pelo não funcionamento do enxerto, resultando em retransplante ou morte do receptor na primeira semana de pós-transplante.⁽³⁹⁾ Caracterizada por alto nível sérico de transaminases, hipoglicemia, lactato elevado, necessidade de suporte ventilatório e drogas vasoativas, após descartar problemas técnicos, como trombose de artéria e/ou da veia porta.^(16,39)

2.5.6 Disfunção primária do enxerto (DPE)

Caracterizada por nível sérico de AST maior que 2000 UI/L e tempo de protrombina maior que 16 segundos do segundo ao sétimo dias de pós-transplante.^(16,39,40)

2.5.7 Rejeição celular aguda

Os receptores de fígado que evoluíram com aumento de enzimas, febre, dor em hipocôndrio direito e eosinofilia tiveram hipótese de rejeição. Foram avaliados com ultrassonografia de fígado com Doppler para avaliar vasos e via biliar e após submetidos à biópsia hepática.

Biópsia hepática:

A caracterização de rejeição celular aguda, na biópsia pós-transplante, considerou a presença de no mínimo duas das três lesões descritas: a) inflamação portal mista com predomínio de células mononucleadas, contendo células blásticas, neutrófilos e freqüentemente eosinófilos; b) lesão de ducto biliar; c) endotelialite portal ou de vênula hepática terminal. Estes achados foram analisados e pontuados empregando-se o índice de atividade de rejeição do Consenso Internacional de Banff.^(37,41) Este índice classificou a rejeição como: ausente, discreta, moderada e acentuada.

2.5.8 Complicações da via biliar

A hipótese de complicações da via biliar foi construída quando o paciente apresentou icterícia clínica e/ou elevação das enzimas canaliculares e da bilirrubina direta. Esta hipótese foi confirmada com os seguintes exames:

♦ **Ultrassonografia de fígado (USF) ou ressonância nuclear magnética de fígado com colangio-ressonância (RNM)** : avaliou a presença ou ausência de dilatação da via biliar intra e/ou extra-hepática.

♦ **Colangiopancreatografia retrógrada (CPER)**: realizada quando o USF ou RNM mostrou complicação da via biliar. No mesmo procedimento foi realizada dilatação e/ou colocação de prótese plástica para tratamento inicial da estenose ou da fistula biliar.

Todos os pacientes com complicações da via biliar foram submetidos à arteriografia, devido à estreita relação com a isquemia arterial.

2.5.9 Complicações da artéria hepática

Na suspeita de estenose ou trombose de artéria hepática realizamos:

♦ **Ultrassonografia com Doppler de Fígado (USD)**: O USD é realizado rotineiramente no primeiro dia de pós-operatório e após quando houver necessidade. A avaliação com Doppler da artéria hepática esperada como normal neste período inclui pico sistólico rápido com fluxo diastólico contínuo, tempo de aceleração menor que 80 milissegundos e índice de resistência (IR) entre 0,5 e 0,7. Na trombose há geralmente uma ausência completa do fluxo na artéria hepática intra e extraparenquimatosa . Quando a

onda arterial intra-hepática apresentar aspecto alterado, indicando um padrão do tipo “tardus-parvus” (tempo de aceleração maior que 80 milissegundos e um IR menor que 0,5) temos a hipótese de trombose ou estenose.^(42,43)

♦ **Arterio-portografia hepática (APH):** realizada quando o UGD mostrava alterações vasculares. É o padrão ouro para o diagnóstico de trombose e estenose da artéria hepática. Quando este exame mostrou trombose indicamos o retransplante e quando mostrou estenose arterial foi realizada a angioplastia com ou sem colocação de “*stent*” metálico. Em alguns casos de trombose aguda da artéria, realizamos a tentativa cirurgia de trombectomia e revascularização.

2.5.10 Retransplante

O retransplante foi indicado para os pacientes que evoluíram com falência primária do enxerto (FPE) ou trombose da artéria hepática.

2.5.11 Sobrevivência do receptor no primeiro ano de pós-transplante

A sobrevivência do receptor foi calculada no primeiro mês e a cada 3 meses até completar um ano de pós-transplante.

2.6 Análise estatística

Realizamos o teste da normalidade. As variáveis contínuas e aprovadas foram comparadas com o teste-t e as reprovadas foram comparadas o teste de Mann-Whitney.

As frequências foram comparadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou pelo teste exato de Fisher, quando recomendado. Realizamos também a representação gráfica da associação pelo diagrama de dependências.⁽⁴⁴⁾

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para realizar a curva de sobrevivência e o teste log-rank para comparar a sobrevivência entre grupos.

A regressão logística binária foi realizada para testar se as complicações no pós-transplante de fígado tinham associação com os dados dos receptores, doadores, intra-operatório e solução de preservação utilizada.

O nível de significância admitido é de $P \leq 0,05$.

2.7 Aprovação do comitê de ética em pesquisa

O comitê de ética em pesquisa aprovou o protocolo de estudo com o parecer nº 098/2006 em 15 de maio de 2006. (Anexo 8.2 – página 102)

2.8 Termo de consentimento

Este termo foi dispensado por ser um trabalho retrospectivo, com busca de dados nos prontuários médico, e por não oferecer risco aos pacientes.

3. RESULTADOS

3.1 Casuística

Nosso trabalho foi retrospectivo com 72 pacientes, sendo 36 no grupo A (ViaSpan[®]) e 36 no grupo B (Celsior[®]). Foi possível aplicar todos os testes estatísticos necessários para comparar os grupos.

3.2 Técnica de preservação do enxerto

A técnica de preservação utilizada foi a descrita nas páginas 11 e 12.

Ocorreram 15 eventos de retirada de fígado e pâncreas do mesmo doador. Foram 9 no grupo A e 6 no grupo B. A perfusão da artéria aorta, nestes casos, foi com um litro de Euro-Collins seguido por um litro de ViaSpan[®].

3.3 Lavagem do enxerto

A lavagem do enxerto foi realizada em 100% dos órgãos.

3.4 Custos das soluções de preservação

A primeira compra efetuada da solução Celsior[®] ocorreu no mês de junho de 2003 e o seu preço foi de R\$ 850,00 por litro. Nesta época, a solução Viaspan[®] custava R\$ 1.223,00 por litro.

3.5 Características dos doadores

As variáveis dos doadores dos grupos A e B estão na Tabela 1.

Tabela 1: Variáveis dos doadores de fígado distribuídas por grupo.

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>valor P</i>
<i>Idade</i>	33,6(16,6)	41(14,2)	0,048*
<i>Dias UTI</i>	7,2(10)	4,6(3,3)	0,15
<i>Ht</i>	31(7,1)	34(8,8)	0,13
<i>AST</i>	215(516)	87,6(86,6)	0,15
<i>ALT</i>	211(590)	70,5(58,5)	0,10
<i>Na</i>	152(17)	152(15)	0,83
<i>Bilirrubina</i>	0,8(0,75)	0,63(0,45)	0,24
<i>PCR</i>	10	5	0,25
<i>DVA</i>	7	10	0,58
<i>Infecção</i>	12	5	0,09
<i>Uso de Álcool</i>	5	3	0,71

Idade (expressa em anos); *Dias UTI* - dias de permanência na UTI; *Ht* - nível sérico de hematócrito; *AST* - transaminase glutâmico oxaloacética em U/L; *ALT* - transaminase glutâmico pirúvica em U/L; *Na* - sódio sérico em mEq/dL; *Bilirrubina* - nível sérico de bilirrubina total em mg/dL; *Infecção* - número de casos com diagnóstico de infecção; *DVA* - frequência da utilização de drogas vasoativas: como noradrenalina > 0,3µg/Kg/minuto ou dopamina 10 µg/Kg/minuto; *PCR* - frequência de parada cardíaco-respiratória e *Uso de álcool* - relato de uso de bebida alcoólica. *Idade, Dias UTI, Ht, AST, ALT, Na, Bilirrubina*, foram expressos em média (desvio padrão) e *Infecção, DVA, PCR, Uso de álcool*, foram expressos pela sua frequência em cada grupo.

Quando comparamos os dados dos doadores, apenas a idade apresentou diferença estatística significativa entre os grupos A e B, isto é, sua média foi maior no grupo B.

3.6 Características dos receptores

As variáveis dos receptores dos grupos A e B estão na Tabela 2.

Tabela 2: Características dos receptores distribuídas por grupo.

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>valor P</i>
<i>Número total de pacientes</i>	36	36	
<i>Sexo Masculino/Feminino</i>	25/11	20/16	0,33
<i>Idade</i>	46,8 (04-71)	44 (09-66)	0,95
<i>Etiologia da Hepatopatia:</i>			
<i>Viral</i>	12	8	
<i>Álcool</i>	4	2	
<i>Viral + Álcool</i>	6	10	
<i>Viral + HCC</i>	2	2	
<i>Álcool + HCC</i>	0	0	0,65
<i>Viral + Álcool + HCC</i>	3	1	
<i>Hepatite Fulminante</i>	2	3	
<i>Doença Colestática</i>	3	2	
<i>Outras</i>	4	8	
<i>Classificação de Child-Pugh:</i>			
<i>A</i>	0	1	
<i>B</i>	19	20	0,55
<i>C</i>	17	13	
<i>Não classificado*</i>	0	2	

Idade expressa em média (menor idade receptor – maior idade receptor). O sexo, a etiologia e a classificação de Child-Pugh são expressos pela frequência. **HCC** = carcinoma hepatocelular. * um caso de amiloidose familiar polineuropática (PAF) e um de doença policística.

As variáveis dos receptores dos grupos A e B não apresentam diferença estatística significativa.

3.7 Dados do período intra-operatório

As variáveis do intra-operatório dos grupos A e B estão na Tabela 3.

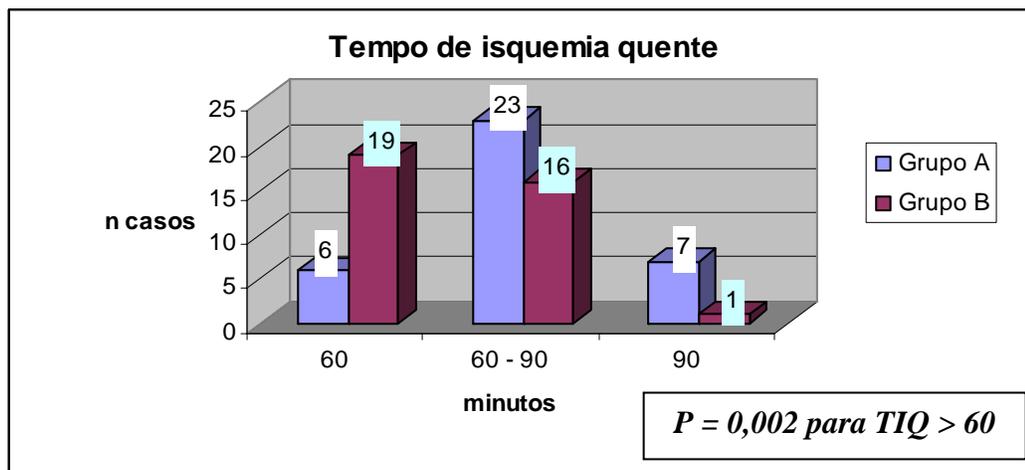
Tabela 3: Dados do período intra-operatório distribuídos por grupo.

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>valor P</i>
<i>TCT</i>	7:30 (1:12)	6:40 (1:08)	0,002*
<i>TIF</i>	9:00 (3:00)	8:50 (3:00)	0,72
<i>TIQ</i>	1:12 (0:16)	1:05(0:14)	0,45
<i>PFC</i>	8,6 (4)	5,9(3)	0,001*
<i>CH</i>	3,9 (3,5)	3,6 (2,5)	0,63
<i>Plaquetas</i>	13 (9,7)	8,5 (9,7)	0,07
<i>TC Clássica</i>	28	25	0,59
<i>TC Piggyback</i>	8	11	

Os resultados acima estão expressos em média (desvio padrão), exceto *PB* e *VV* que são expressos pela frequência. ***TCT*** - tempo cirúrgico total em horas; ***TIF*** - tempo de isquemia fria em horas; ***TIQ*** - tempo de isquemia quente em horas; ***PFC*** - unidades de plasma fresco congelado; ***CH*** - unidades concentrado de hemáceas; ***Plaquetas*** - unidades de concentrados de plaquetas; ***TC Clássica*** - técnica cirúrgica clássica ; ***TC Piggyback*** - técnica cirúrgica piggyback.

Observamos na **Tabela 3** que a média do ***TCT*** e a média do ***PFC*** foram maiores no grupo A e estatisticamente significantes.

Ao avaliarmos o tempo de isquemia quente dividido em 3 subgrupos: até 60 minutos, de 60 minutos até 90 minutos e maior que 90 minutos, observamos que a frequência de casos com ***TIQ*** maior que 60 minutos ocorreu no grupo A e foi estatisticamente significativa. (**Figura 1**).

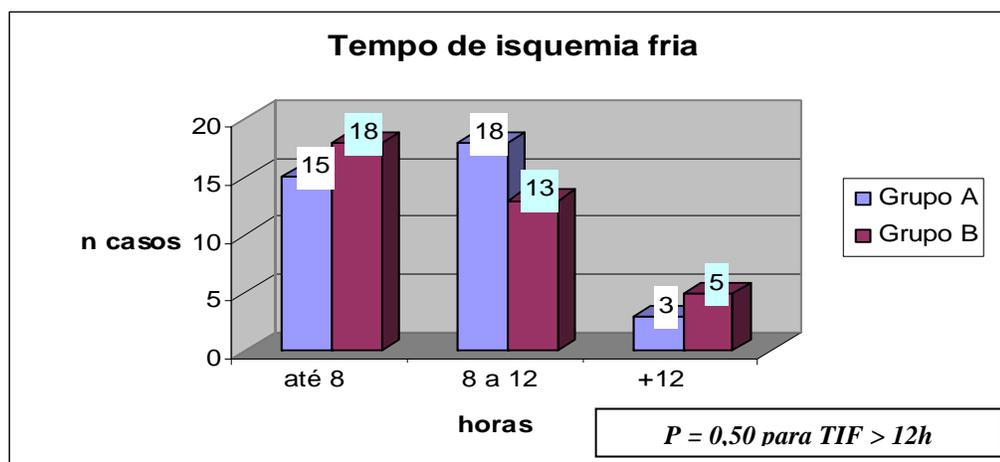


n casos = número de casos em cada grupo; P = valor P

Figura 1 : Tempo de isquemia quente, dividido em subgrupos, divididos pelos grupos A e B.

Avaliamos o tempo de isquemia fria dividido em três subgrupos: até 8 horas, de 8 a 12 horas e maior que 12 horas. (**Figura 2**)

Observamos que não ocorreu diferença entre os grupos A e B.

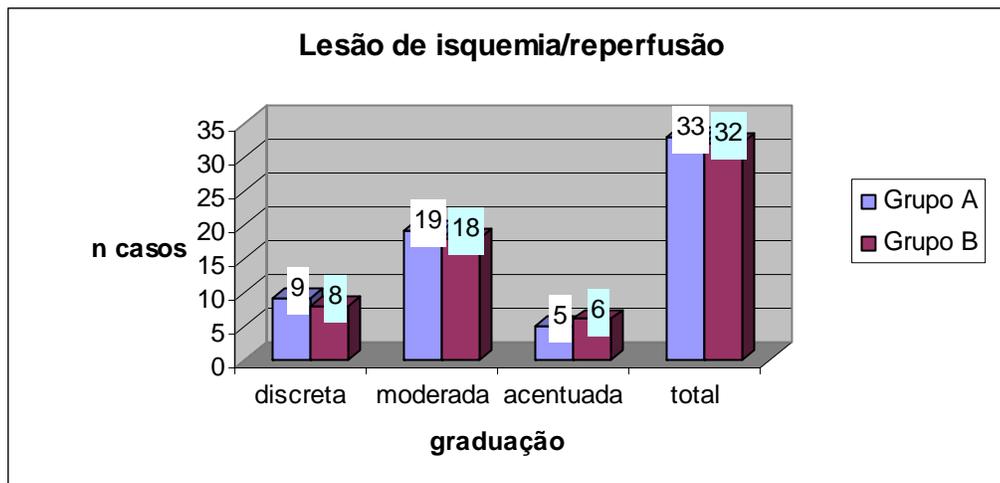


n casos = número de casos em cada grupo; *P* = valor *P*

Figura 2 : Tempo de isquemia fria, dividido em subgrupos, distribuídos pelos grupos A e B.

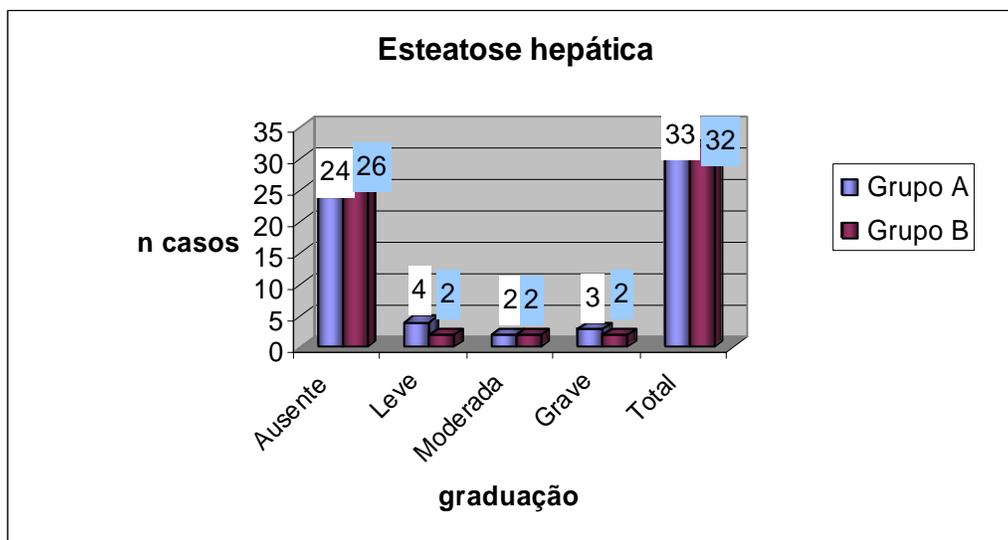
3.8 Lesão de isquemia/reperfusão e esteatose do fígado transplantado

A frequência de lesão de isquemia/reperfusão e esteatose hepática nos grupos A e B estão distribuídas nas Figuras 3 e 4 . Observamos 5 (13,8%) casos de lesão de isquemia/reperfusão acentuada no grupo A e 6 (16,6%) no grupo B. Quanto a esteatose, observamos três (8,3%) casos de esteatose grave no grupo A e dois (5,5%) no grupo B. A lesão de isquemia/reperfusão e esteatose hepática nos grupos A e B não apresentaram diferença estatística significativa. Não coletamos a biópsia em 3 casos no grupo A e 4 casos no B.



n casos = número de casos em cada grupo

Figura 3: Lesão de preservação nos grupos A e B.



n casos = número de casos em cada grupo

Figura 4: Esteatose hepática nos grupos A e B.

3.9 Falência primária e disfunção primária do enxerto

A frequência de falência primária e disfunção primária do enxerto nos grupos A e B estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4: Falência primária e disfunção primária do enxerto distribuída por grupo.

	<i>Grupo A (%)</i>	<i>Grupo B (%)</i>	<i>valor P</i>
<i>FPE</i>	4 (11,1)	4 (11,1)	1,0
<i>DPE</i>	8 (22,2)	8 (22,2)	
<i>Total</i>	12 (33,3)	12 (33,3)	

FPE = Falência primária; *DPE* = disfunção primária do enxerto. Valores expressos pela frequência .

A FPE e a DPE não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

3.10 Rejeição celular aguda

A frequência de rejeição celular aguda e sua graduação, nos grupos A e B, estão distribuídas na Tabela 5.

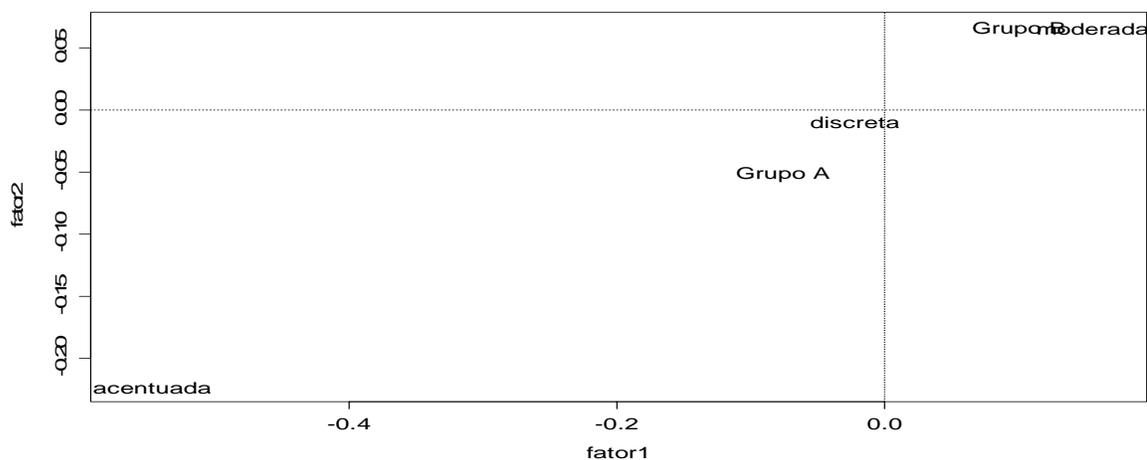
Tabela 5: Grau de rejeição celular aguda distribuído por grupo.

	<i>Grupo A (%)</i>	<i>Grupo B (%)</i>	<i>valor P</i>
<i>discreta</i>	10 (27,8)	7 (19,4)	0,013
<i>moderada</i>	4 (11,1)	5 (13,9)	
<i>acentuada</i>	2 (5,55)	0	
total	16 (44%)	12 (33%)	0,89

discreta = rejeição celular aguda discreta; *moderada* = rejeição celular aguda moderada; *acentuada* = rejeição celular aguda acentuada. Valores expressos pela frequência .

Na **Tabela 5**, encontramos 16 episódios de rejeição celular aguda no grupo A, sendo 10 discretas, 4 moderadas e 2 acentuadas. No grupo B, encontramos 12 episódios de rejeição celular aguda, sendo 7 discretas e 5 moderadas.

A **Figura 5** mostra a associação entre os graus da rejeição celular aguda e os grupos A e B pelo diagrama das dependências.



Quanto menor a distância entre o grau de rejeição e o grupo, maior a sua associação.

Figura 5: Associação da rejeição com os grupos pelo diagrama das dependências.

A **Figura 5** mostrou associação da rejeição acentuada com o grupo A, moderada com o grupo B e discreta ficou entre os dois grupos.

3.11 Complicações da via biliar

A frequência de complicações da via biliar, nos grupos A e B, estão distribuídas na Tabela 6.

Tabela 6: Estenose da via biliar distribuídas por grupo.

<i>Estenose de vias biliares</i>		
<i>Grupo A (%)</i>	<i>Grupo B (%)</i>	<i>valor P</i>
3 (8,3)	8 (22,2)	0,19

No grupo B encontramos 8 casos (22,2%) de estenose das vias biliares e no grupo A 3 casos (8,3%). Não foi estatisticamente significativa (P=0,19)

3.12 Complicações da artéria hepática

A frequência de complicações da artéria hepática, nos grupos A e B, esta distribuída na Tabela 7.

Tabela 7: Estenose e trombose da artéria hepática distribuída por grupo.

	<i>Grupo A (%)</i>	<i>Grupo B (%)</i>	<i>valor P</i>
<i>estenose</i>	3 (8,3)	3 (8,3)	1,0
<i>trombose</i>	0	4 (11,1)	0,11
<i>total</i>	3 (8,3)	7 (19,4)	0,31

Observamos o mesmo número de estenose de artéria hepática no grupo A e B. O grupo B apresentou quatro casos (11,1%) de trombose arterial e o grupo A não ocorreu trombose da artéria hepática. Não apresentou diferença estatística significativa (P=0,11).

3.13 Retransplante

As causas de retransplante de fígado e suas frequências, nos grupos A e B, estão distribuídas na Tabela 8.

Tabela 8: Frequência das causas de retransplante distribuídas por grupo.

	<i>Grupo A (%)</i>	<i>Grupo B (%)</i>	<i>valor P</i>
<i>FPE</i>	1 (2,7)	1 (2,7)	1,0
<i>Trombose arterial</i>	0	2 (5,5)	0,22
<i>HAI de novo</i>	0	1 (2,7)	0,35
<i>total</i>	1 (2,7)	4 (11,1)	0,36

FPE= falência primária do enxerto; *HAI de novo* = hepatite auto-imune de novo

Observamos na **Tabela 8** a ocorrência de um retransplante no grupo A e quatro no grupo B. Um dos casos do grupo B foi devido à hepatite auto-imune de novo após 9 meses de transplante.

Para melhor compreensão, a **Tabela 9** resume as complicações encontradas no período de um ano de pós-transplante no grupo A e B.

Tabela 9: Complicações no pós-transplante de fígado nos grupos A e B.

	<i>Grupo A (%)</i>	<i>Grupo B (%)</i>	<i>valor P</i>
<i>FPE</i>	4 (11,1%)	4 (11,1%)	1,0
<i>DPE</i>	8 (22,2%)	8 (22,2%)	1,0
<i>Rejeição</i>	16 (44%)	12 (33%)	0,89
<i>Estenose via biliar</i>	3 (8,3%)	8 (22,2%)	0,19
<i>Trombose art.</i>	0	4 (11,1%)	0,11
<i>Estenose art.</i>	3 (8,3%)	3 (8,3%)	1,0
<i>Re-Tx</i>	1 (2,7%)	4 (11,1%)	0,36

FPE = falência primária do enxerto; *DPE* = disfunção primária do enxerto; *Rejeição* = rejeição celular aguda; *Estenose via biliar*; *Trombose art. hepática* = trombose da artéria hepática; *Estenose art.* = estenose da artéria hepática; *Re-Tx* = retransplante de fígado. Valores expressos pela frequência.

A regressão logística binária, cruzando estas complicações com as variáveis dos doadores, receptores, intra-operatório, lesão de preservação, esteatose e pós-operatório e solução de preservação utilizada, mostrou relação somente entre a história de alcoolismo no doador com rejeição aguda no pós-transplante ($P = 0,003$).

3.14 Sobrevivência do receptor no primeiro ano de pós-transplante.

A **Tabela 10** mostra a sobrevivência do receptor em um mês, três meses, seis meses e doze meses, nos grupos A e B. Observamos que não ocorreu diferença significativa.

Tabela 10: Sobrevivência dos receptores dos grupos A e B.

Grupos	<i>1 mês</i>	<i>3 meses</i>	<i>6 meses</i>	<i>12 meses</i>	<i>valor P</i>
A	26 (72%)	23 (64%)	21 (58%)	20 (55%)	0,55
B	24 (66%)	20 (55%)	20 (55%)	18 (50%)	

A sobrevivência do receptor nos grupos A e B, calculada pelo método de Kaplan-Meier, também não apresentou diferença estatística significativa. (**Figura 6**).

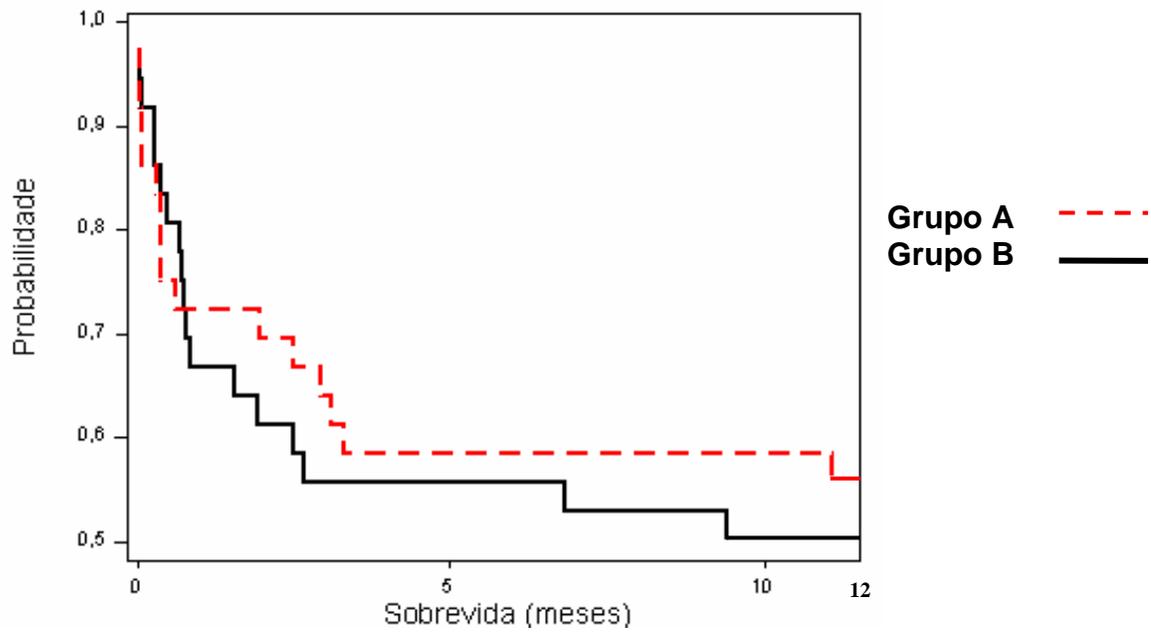


Figura 6: Curva da sobrevivência atuarial pelo método Kaplan-Meier (log-rank valor $P = 0,55$)

4. DISCUSSÃO

Dividimos o item discussão em subitens com o ensejo de facilitar a compreensão, visto que analisamos uma grande quantidade de variáveis.

4.1 Técnica de preservação e lavagem do enxerto

4.1.1 Técnica de preservação

As características dos doadores, a qualidade técnica da perfusão, a manutenção da viabilidade do órgão pela solução de preservação e a lesão de isquemia/reperfusão estão diretamente relacionadas com a evolução da função do órgão transplantado. Assim, a solução de preservação tem um papel fundamental no resultado do transplante de fígado.^(1,2,9-11,16,23,45)

Após vários estudos a solução de ViaSpan[®] tornou-se, na década de 80, a solução “*gold standard*” para a preservação do enxerto de fígado.^(2,9,10,45)

Karam *et al.* (2005)⁽⁴⁶⁾ publicaram um estudo multicêntrico, prospectivo, não comparativo, isto é, analisaram os transplantes realizados com órgãos preservados com a solução Celsior[®] e chegaram à conclusão que esta é efetiva para retirada de múltiplos órgãos abdominais. Outros trabalhos também mostram similaridade entre as soluções ViaSpan[®] e Celsior[®].^(17,18, 26)

Janssen *et al.* (2003)⁽²⁴⁾ cultivaram hepatócitos e concluíram que a solução Celsior[®] é similar a ViaSpan[®] e elas são superiores a solução HTK[®]

na proteção do hepatócito humano contra a isquemia fria e lesão de isquemia/reperfusão.

Alguns trabalhos mostram vantagem da solução Celsior[®] em relação à ViaSpan[®] por ser adequada para preservar órgãos abdominais e torácicos.^(10,16,47-51) Isto facilita uma retirada de múltiplos órgãos abdominais e torácicos.

O prazo de validade da solução Celsior[®] sendo o dobro da ViaSpan[®] viabiliza alguns centros transplantadores a manter um estoque maior desta solução sem o risco de perdê-la, pois o número de transplantes no Brasil é muito flutuante. A Celsior[®] não necessita de adição de medicamentos antes da sua perfusão, evitando manipulação e possível contaminação. Estas são duas características que tornam a solução Celsior[®] mais prática para o uso.⁽¹⁶⁾

Rene Adam *et al.* (1996)⁽²⁹⁾ mostraram que a perfusão da artéria aorta com a solução Euro-Collins[®] e a veia porta com ViaSpan[®] não alterava o resultado do transplante de fígado e reduzia o custo. Jacques Pirene *et al.* (2001)⁽²¹⁾ mostraram redução da estenose da via biliar quando a artéria aorta foi perfundida com a solução Marshall[®]. Assim, demonstraram efeitos benéficos da perfusão da artéria aorta com soluções menos viscosas.

Durante a retirada de múltiplos órgãos abdominais, neste trabalho, as equipes que estavam retirando o pâncreas preferiam que a artéria aorta fosse perfundida com um litro da Euro-Collins[®] seguido por um litro da ViaSpan[®]. Gonzalez *et al.* (2005)⁽³¹⁾ e Schraibman *et al.* (2006)⁽³²⁾ mostraram que a perfusão seqüencial da artéria aorta não alterou o resultado da preservação e nem do resultado do transplante de pâncreas. Assim, nossa equipe e outras no Brasil utilizam esta preservação rotineiramente.^(30,31)

Cavallari *et al.* (2003)⁽¹⁶⁾ realizaram um estudo prospectivo multicêntrico na Itália, comparando as soluções de preservação Celsior[®] e ViaSpan[®]. Definiram a avaliação da falência primária do enxerto como propósito do trabalho. O volume das soluções para um indivíduo adulto de 70 Kg, neste trabalho, foi de 6,3 L para o grupo Celsior[®] e 4,2 L para o ViaSpan[®]. Tempo de isquemia total foi de 7,4 h e 7,3 h respectivamente para os grupos Celsior[®] e ViaSpan[®]. Concluíram que as soluções de preservação foram similares. Os próprios autores chamam a atenção para o grande volume da solução Celsior[®] e para o baixo tempo de isquemia total. Este tempo é considerado ideal para o enxerto de fígado.^(1,11) Em nosso estudo o tempo de isquemia total médio foi de 10,2 h no grupo A e 9,9 h no grupo B. Nestes

tempos mais prolongados é que vamos necessitar, ainda mais, de uma solução que minimize os efeitos da isquemia/reperfusão

Utilizamos de rotina um litro de ViaSpan[®] ou Celsior na perfusão “*in situ*” do enxerto. No Brasil o volume utilizado varia de um a dois litros de ViaSpan[®] “*in situ*”.^(30,31,52) Assim, o volume da solução de preservação Celsior[®], utilizado por Cavallari, ficaria economicamente impraticável no Brasil.

4.1.2 Lavagem do enxerto

A realização da lavagem do enxerto pré-reperfusão (“*flushing*”) com soro glicosado a 5% aquecido tem três objetivos:

1- remover o excesso de potássio, resultante da lise celular e da alta concentração, deste eletrólito, contida nas soluções ViaSpan[®] e Euro-Collins[®]. A ocorrência de um nível sérico de potássio elevado pode desencadear arritmia e até parada cardíaca.^(2,10,53)

2- reduzir os radicais livres que causariam lesão do endotélio e ativação das células de Kupffer e levaria a disfunção do enxerto, induzida pela reperfusão.^(2,4,10,53)

3- aquecer o fígado para não esfriar o sangue que passará através deste, pois a sangue frio, também, pode causar arritmia e parada cardíaca.⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾

Não encontramos consenso na literatura sobre qual a composição ideal e a temperatura do “*flushing*”. Contudo, todos os autores que a utilizam defendem seus resultados altamente positivos.⁽³⁴⁻³⁹⁾ Desta maneira não nos sentimos seguros em não realizar o “*flushing*”, mesmo quando utilizamos a solução de preservação Celsior[®], como vem sendo difundido,⁽¹⁶⁾ pois o objetivo deste não é somente remover o excesso de potássio.^(2,4,10,53-59)

4.2 Custos das soluções de preservação

Durante o período da realização do trabalho, a solução Celsior[®] custou R\$ 400,00 mais barato que o ViaSpan[®] levando a uma economia de R\$ 800,00 por transplante. No ano de 2003 no Brasil foram realizados 615 transplantes de fígado com doador cadáver, se todos utilizassem a solução Celsior[®] ocorreria uma economia de R\$ 246.000,00. Para o nosso País esta economia é significativa e poderia ser um motivo a mais para substituir a solução ViaSpan[®] para a Celsior[®].

Na última cotação realizada em dezembro de 2007, a solução Viaspan[®] estava R\$150,00 mais barato que a Celsior[®].

4.3 Características dos grupos A e B

4.3.1 Doadores

Thiel *et al.*(1984) publicaram os primeiros critérios de doador ideal de fígado.⁽⁶⁰⁾ Com o objetivo de aumentar o número de doadores, Alexander *et al.* (1991),⁽⁶¹⁾ utilizaram doadores com idade acima de 50 anos e os chamou de doadores “marginais”. Esta definição foi expandida para qualquer doador que apresentasse alterações clínicas, laboratoriais e histológicas diferentes dos parâmetros definidos por Thiel.⁽⁶²⁻⁶⁴⁾

Alguns autores que utilizaram estes doadores com critérios expandidos mostraram relação entre estes e complicações no pós-operatório do transplante de fígado como DPE e FPE,⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾ complicações da via biliar,^(69,70) complicações da artéria hepática^(71,76) e sobrevida.^(77,78)

Em nosso estudo somente a idade dos doadores do grupo B foi maior que no grupo A ($P=0,048$), porém com a média de 33,6 anos ($\pm 16,6$) para o grupo A e 41anos ($\pm 14,2$) para o grupo B. Esta idade esta dentro de uma faixa etária considerada ideal por Thiel (entre 2 e 45 anos). Vários autores ampliaram este critério para 50, 60, 70 e até 80 anos, sem prejuízo ao resultado do transplante de fígado.^(79,82) Assim, a idade maior do doador no

grupo B não é uma característica que comprometeu o resultado do transplante de fígado neste grupo.

4.3.2 Receptores

Algumas características dos receptores de transplante de fígado como a idade menor que um ano e acima de 60 anos, receptores internados em UTI, doença colestática, hepatite fulminante e retransplante são características do receptor que podem reduzir a sobrevida do receptor e enxerto.⁽⁸³⁾ Estas características também estão citadas como fatores que podem resultar em complicações da via biliar ⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾ e da artéria hepática.⁽⁷¹⁻⁷⁶⁾ Assim, as características dos receptores são relevantes para resultado do transplante de fígado.

Os receptores dos grupos A e B não apresentaram diferença estatística significativa em suas características. Assim os receptores grupos A e B foram considerados semelhantes quanto as suas características. (Tabela 2)

4.3.3 Intra-operatório

As características tempo de isquemia fria e quente são freqüentemente analisadas dentro das características do doador. Como estas são mensuradas no intra-operatório, assim as classificamos.

O tempo de isquemia fria de até 17 horas e tempo de isquemia quente de até uma hora são considerados ideais para o enxerto de fígado. ⁽¹⁾ Alguns trabalhos relacionaram o tempo de isquemia fria maior que 10 h e/ou tempo de isquemia quente maior que 40 minutos a maior incidência de lesão de preservação, ⁽¹⁶⁾ FPE e DPE, ⁽⁹⁰⁻⁹⁴⁾ complicação da via biliar, ^(21,87) complicação da artéria hepática, ⁽⁹⁵⁾ retransplante ^(90,91) e sobrevida do enxerto e receptor. ^(77,78) A isquemia quente é a causadora de maior dano na função hepatocelular, esta diretamente relacionada com a sobrevida do enxerto ^(1,2,4,96-98) e poderá comprometer o resultado do transplante de fígado. Em nosso estudo o tempo de isquemia quente maior que uma hora foi mais freqüente no Grupo A ($P=0.002$), porém não comprometeu o resultado do transplante neste grupo.

O tempo cirúrgico e transfusão de hemoderivados são pouco citados na literatura com preditores de mau prognóstico do transplante de fígado. Quanto citados eles estão relacionados à dificuldade técnica, técnica de transplante adotada e para correção das plaquetas e coagulação do receptor no pré-operatório. ⁽⁹⁹⁾ Observamos em nossos dados que o tempo de cirurgia e a necessidade de transfusão de plasma foram maiores no Grupo A, com valor

$P=0,002$ e $0,001$ respectivamente. Não conseguimos relacionar nenhuma variável a estes resultados. Acreditamos que foi dificuldade técnica.

More *et al.* (1960)⁽¹⁰⁰⁾ foram os primeiros a descrever a necessidade de “*bypass*” veno-venoso. Este procedimento foi sistematizado e introduzido na prática médica por Shaw *et al.* (1984)⁽¹⁰¹⁾ e Griffith *et al.* (1985).⁽¹⁰²⁾ Esta técnica foi adotada por muitos centros transplantadores por como vantagens a estabilidade hemodinâmica, redução na transfusão de hemoderivados, ressecção da cava juntamente com tumores e tolerabilidade maior a fase anepática e redução da infusão de volume.^(103,104) Esta é conhecida como técnica clássica e possibilitou a formação de transplantadores de fígado com maior segurança.⁽¹⁰⁴⁾ Nesta técnica podemos encontrar como complicações a infecção do local das dissecções dos vasos, linfocele, lesão dos nervos, embolia gasosa e aumento no tempo cirúrgico.^(105,106) Atualmente estas complicações estão sendo reduzidas com a técnica de punções dos vasos.^(105,107)

A técnica com preservação da veia cava foi inicialmente descrita por Calne *et al.* (1968)⁽¹⁰⁸⁾ devido à dificuldade técnica na anastomose cava-cava em uma paciente de 48 anos que recebeu o fígado de uma criança de 5 anos. Tzakis *et al.* (1989)⁽¹⁰⁹⁾ descreveram a técnica formalmente e a batizaram

como piggyback. Tem como vantagens a redução do tempo cirúrgico, simplificação da técnica, eliminação das complicações da técnica clássica, menor risco de insuficiência renal e menor uso de hemoderivados.^(103,107,110-113)

As principais complicações citadas desta técnica são o maior sangramento, maior tempo cirúrgico em dissecções difíceis da veia cava e maior infiltrado pulmonar, maior infusão de volume durante o clampeamento parcial da veia cava.^(104,114) Contudo, ganhou adeptos por todo o mundo e hoje é rotina na maioria dos centros transplantadores.^(103,104,110-111)

A técnica cirúrgica clássica com *bypass* veno-venoso foi utilizada de rotina, por nossa equipe, de 1997 a 2002. Gradativamente fomos substituindo esta pela técnica piggyback. Atualmente a técnica piggyback é realizada de rotina e a clássica esta reservada para os casos seletivos: receptor cardiopata que não suporta alterações volêmicas bruscas da técnica piggyback; receptor sem hipertensão portal; na hepatite fulminante; em tumor próximo a veia cava e no paciente que apresenta hipotensão grave durante o clampeamento parcial da veia cava inferior. A utilização da técnica clássica para casos selecionados é denominada “*bypass*” veno-venoso seletivo.^(103,110,111) Em nossa série a técnica clássica foi a mais utilizada e não apresentou diferença entre os grupos.

A técnica clássica e piggyback já foram comparadas e suas particularidades não comprometeram o resultado do transplante de fígado.⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ Assim, é prudente que as duas técnicas sejam dominadas pela equipe.⁽¹¹⁶⁾

4.3.4 Lesão de isquemia/reperfusão

A avaliação histológica da biópsia do “tempo zero” permite não somente identificar alterações preexistentes no fígado do doador, como também as decorrentes da preservação do órgão, servindo ainda como parâmetro para análise das biópsias subsequentes.⁽³⁷⁾ As alterações discretas de isquemia/reperfusão descritas nesta biópsia, são reversíveis e em geral desaparece uma semana após o transplante.⁽³⁷⁾ Todavia estas lesões, quando mais intensas, podem levar à disfunção grave ou ao não-funcionamento do enxerto.^(16,39,40) O tempo isquemia total, o tempo de isquemia quente, a esteatose do enxerto e o tipo solução de preservação estão relacionados com a lesão de preservação.^(1,2,4-8)

Aquelas biópsias, pós-transplante, em que os achados histopatológicos levaram a suspeita de outro evento predominante que não a rejeição aguda foram reanalisadas. Os critérios utilizados para selecionar estas biópsias foram

a presença de agressão ductal por infiltrado predominantemente neutrofílico e sem endotelialite, ou a presença de necrose panacinar. Estas biópsias, ao contrário daquelas em que a rejeição aguda é o único evento, ou pelo menos o predominante, são especialmente difíceis de serem classificadas pelo índice de atividade de rejeição, já que outras complicações como estenoses biliares, trombose arterial, obstrução ao fluxo venoso e recidiva viral pode estar acontecendo.

Além da análise histológica, temos como a forma clínica de avaliar a lesão de isquemia/reperfusão por dosagem do nível sérico das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas podem atingir seu pico máximo entre 24 e 72 h.^(16,118) Quando as enzimas hepáticas atingem até 600UI/dL, consideramos que o enxerto teve uma lesão de isquemia/reperfusão leve e acima de 2000UI/dL grave.⁽¹¹⁹⁾ Assim, os enxertos que evoluem com enzimas hepáticas maiores que 2000UI/dL, tem maior probabilidade de falência primária e disfunção grave.^(16,39,40) Em nosso estudo a média de ALT foi de 1735 no grupo A e 1764 no grupo B. (Apêndice 7.4 – página 98). Não ocorreu diferença estatística entre os grupos (valor $P= 0,94$).

4.3.5 Esteatose

A esteatose hepática exacerba a lesão oxidativa mitocondrial durante o período de isquemia/reperfusão levando a lesão dos hepatócitos.^(120,121) A esteatose pode associar-se a disfunção grave do enxerto, não funcionamento do enxerto e estenose da via biliar.^(37,63,70,122)

A avaliação macroscópica do órgão pode estimar o percentual de esteatose, mas nem sempre corresponde com a avaliação microscópica. Assim é muito difícil para o cirurgião que está retirando o órgão aceitá-lo ou descartá-lo. Nosso grupo aceita o órgão com esteatose entre 50 e 60% (grau II), desde que seja possível utilizá-lo com tempo de isquemia fria até 10 horas para reduzir a possibilidade de falência primária do enxerto.

Neste estudo não ocorreu diferença estatística significativa entre os grupos A e B quanto à lesão de preservação e esteatose do enxerto. Não encontramos relação entre esteatose e complicações no pós-transplante de fígado.

4.4 Resultado do transplante de fígado nos grupos A e B

4.4.1 Falência primária e disfunção primária

As complicações mais temidas no transplante de fígado são a falência primária (FPE) e disfunção primária do enxerto (DPE), pois existe a

possibilidade de retransplante de urgência. Encontramos na literatura como causas de FPE e DPE algumas características do doador,⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾ tipo de solução de preservação utilizada, lesão preservação,^(16,39,40) tempo de isquemia fria,^(90,91) tempo de isquemia quente,⁽⁹²⁻⁹⁴⁾ técnica cirúrgica,⁽¹²⁴⁾ esteatose hepática^(35,122) e características do receptor.⁽¹²⁵⁾

A falência primária do enxerto acontece na primeira semana de pós-transplante de fígado. Apresenta uma frequência que varia entre 0%⁽¹²⁶⁾ e 6%⁽³⁹⁾ na literatura. Depois de instalada, o receptor tem no máximo 72 h para que apareça outro órgão para a realização do re-transplante de urgência. A não realização do transplante leva a falência de múltiplos órgãos e óbito. Mesmo com o retransplante a FPE esta associada à alta mortalidade dos receptores.^(16,39,40,126) Neste estudo a frequência de FPE foi de 11,1%, acima do percentual encontrado na literatura, e não houve diferença entre os grupos A e B (quatro casos em cada grupo). Não identificamos relação entre as variáveis estudadas e a FPE.

Em um estudo realizado por nossa equipe, onde avaliamos o resultado de transplante de fígado com 94 doadores marginais, a FPE teve incidência de 13%. A infecção, o uso de dopamina maior que 10 µg/Kg/minuto e o nível

sérico elevado de ALT foram as características dos doadores mais relacionadas à FPE.⁽¹²⁷⁾

Na disfunção do enxerto o fígado apresenta sua função inicial desfavorável, pode evoluir para função favorável ou para FPE. Sua frequência varia entre 19%⁽¹²⁶⁾ e 36%⁽⁹⁴⁾ na literatura.

Estes pacientes com DPE necessitam de longa estada na UTI, apresentam altos índices de disfunção renal, necessidade de hemodiálise, infecções e sépsis. Assim, a DPE pode reduzir a sobrevida dos pacientes e enxertos.^(16,40,94,126)

A DPE apresentou uma frequência de 22% em nosso trabalho, dentro do esperado pela literatura. Não ocorreu diferença entre os grupos A e B, que apresentaram oito casos em cada. Não identificamos relação entre DPE com nenhuma das variáveis estudadas. A DPE apresentou incidência de 42,22% em um estudo realizado por nossa equipe, onde analisamos o resultado de transplante de fígado com doador marginal. A infecção, o uso de dopamina maior que 10 µg/Kg/minuto e o tempo de permanência em UTI maior que 7 dias foram os critérios de doador marginal encontrados com maior frequência nos receptores com DPE.⁽¹²⁷⁾

4.4.2 Rejeição

A rejeição celular aguda no pós-transplante de fígado é muito freqüente. Aproximadamente 40 a 70% dos receptores experimentarão, pelo menos, um episódio de rejeição aguda.⁽³⁷⁾ O tratamento com corticoterapia e ajuste do nível sérico dos inumossuppressores é suficiente para bloquear esta agressão. Raramente, na rejeição aguda, faz-se necessário a utilização de anticorpos monoclonais ou timoglobulina. O endotélio vascular do fígado é diferente ao de outros locais, resultando em uma resistência maior aos danos mediados por imunocomplexos. Logo após o transplante de fígado, alguns anticorpos desaparecem da circulação. Como resultado, o transplante de fígado combinado com outro órgão, pode realmente proteger este outro órgão de rejeição celular hiperaguda.^(128,129) Outra evidência, desta resistência aos imunocomplexos, é que no transplante de fígado o fator HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) não é utilizado de rotina na alocação do enxerto de fígado. Contudo estes fatores podem ser alterados pela qualidade do órgão, sendo que quando ocorre uma lesão de preservação moderada ou grave, o endotélio vascular e biliar fica lesado e passa a apresentar antígenos, assim aumentando a ocorrência de rejeição.^(2,5-8,119)

Em nosso estudo a rejeição aguda na primeira semana apresentou uma frequência 16 (44%) episódios no grupo A e 12 (33%) no grupo B. Não ocorreu diferença estatística entre os grupos. A regressão logística binária mostrou relação entre história de alcoolismo no doador com rejeição aguda na primeira semana ($P = 0,003$). Não encontramos dados na literatura mostrando esta relação. Neste trabalho, o pulso com corticóide e o ajuste dos outros imunossupressores tratou a rejeição em todos os pacientes. Em nossa casuística geral utilizamos OKT-3 (anticorpo monoclonal anti-linfócito) em duas ocasiões de rejeição aguda refratária ao pulso de corticóide.

4.4.3 Complicações da via biliar

Calne *et al.* (1977) descreveram uma frequência de complicações da via biliar de 40%.⁽¹³⁰⁾ Com a evolução técnica e novos imunossupressores, trabalhos mais atuais revelam uma frequência variando entre 12 a 30 %.^(21,131) Entre as complicações mais comuns da via biliar temos a fístula, estenose, obstrução e disfunção da papila duodenal. Encontramos, na literatura, que trombose e estenose da artéria hepática, obstrução da microcirculação da via biliar, tempo de isquemia fria prolongado, rejeição aguda e crônica e complicações técnicas^(16,21,84-87) são fatores relacionados às complicações da

via biliar. Alguns trabalhos citam alguns fatores isolados de estenose da via biliar, como a infecção pelo citomegalovirus (CMV),⁽⁸⁸⁾ síndrome hepatopulmonar,⁽⁸⁹⁾ uso de dopamina acima 10 µg/Kg/minuto,⁽⁶⁹⁾ esteatose,⁽⁷⁰⁾ e doadores com coração parado.⁽¹²³⁾

Pirene *et al.* (2001),⁽²¹⁾ mostraram que a solução de ViaSpan[®] quanto utilizada na perfusão da artéria aorta, foi o fator mais determinante de estenose da via biliar. Concluíram que a alta viscosidade desta solução não permite uma boa perfusão da microcirculação da via biliar, levando a microtromboses, isquemia local e fenômenos imunológicos. Os autores preconizaram o uso de uma solução menos viscosa para perfusão da artéria aorta. Outros autores compartilham desta conclusão e também preconizam soluções menos viscosas para perfusão da artéria aorta.^(10,23,132-134)

Por este motivo muitas equipes no Brasil e no Mundo, utilizam na perfusão da artéria aorta uma solução menos viscosa.^(21,29-31) Na Inglaterra utiliza a solução de Marshall[®] e no Brasil à solução de Euro-Collins[®].^(21,30) Adam *et al.* (1996), publicaram em um artigo sobre os efeitos benéficos da perfusão da aorta com Euro-Collins[®].⁽²⁹⁾ A baixa viscosidade da Celsior[®], seria uma vantagem sobre o ViaSpan[®] caso a perfusão da artéria aorta fosse realizada com estas soluções.⁽¹⁶⁾

Em nosso trabalho a frequência de estenose da via biliar foi de 3 (8%) casos no grupo A e de 8 (22%) no grupo B. No grupo B temos um número maior de casos de estenose de via biliar, porém a análise estatística não mostrou diferença entre os grupos A e B ($P = 0,20$). Entre as causas de estenose das vias biliares, no grupo B, dois pacientes apresentaram trombose arterial tardia (após 30 dias). A análise da regressão logística binária não revelou qualquer outro fator como causa de estenoses de via biliar.

4.4.4 Complicações da artéria hepática

As complicações mais frequentes da artéria hepática no pós-transplante de fígado incluem trombose, estenose, aneurisma e síndrome do roubo. A trombose da artéria hepática ocorre em 2,5 a 20% dos receptores adulto de fígado.^(71,72) Os fatores relacionados as complicações da artéria hepática são a técnica cirúrgica (artéria muito fina, necessidade de anastomoses na mesa, realização de enxerto), hemodinâmica do receptor (hipotensão e uso de drogas vaso ativas), fatores imunológicos (rejeição na 1^a semana), lesão de isquemia/reperfusão, tempo de isquemia fria e quente, síndrome compartimental abdominal, infecção pelo CMV, causa do óbito do doador e idade do doador acima de 60 anos.⁽⁷¹⁻⁷⁶⁾

Nossa frequência de trombose de artéria hepática foi de 4 casos (11,1%) no grupo B e ausente no grupo A (valor $P = 0,11$). Ao avaliarmos as prováveis causas, encontramos: um caso com realização de enxerto vascular (*conduto* de artéria ilíaca) que evoluiu com trombose tardia, outro apresentou hipotensão no intra-operatório e evoluiu com trombose precoce. Nos 2 outros casos não conseguimos identificar um fator causal e a trombose foi tardia (após 30 dias). Realizamos retransplante apenas no paciente com trombose precoce. Os outros não foram retransplantados devido aos critérios adotados no Brasil para indicação de retransplante.

A estenose arterial foi evidenciada em 3 pacientes (8,3%) em cada grupo. A angioplastia com ou sem *stent* foi utilizada para o tratamento da estenose arterial.⁽¹³⁵⁾ Obtivemos sucesso em todos os casos e todos estão vivos.

Não ocorreu diferença estatística significativa, para trombose e estenose da artéria hepática, entre os grupos A e B. A regressão logística binária não apontou causas para as estenose da artéria hepática.

4.4.5 Retransplante

O retransplante tem incidência variando de 5%⁽¹³⁶⁾ a 34%⁽¹³⁷⁾ e esta relacionado com baixa sobrevida do receptor.⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾ As indicações de retransplante de fígado têm sua etiologia variando de acordo com o período do retransplante. Dentro da primeira semana encontramos a FPE e a trombose arterial como principais indicações, do 8^o ao 30^o dia a DPE, trombose arterial e obstrução veia hepática e após o 30^o dia as complicações da via biliar , rejeição crônica , recorrência da doença de base são as principais indicações.^(139,140)

Nossa incidência de retransplante foi de 7% (5/72), sendo um no grupo A e quatro no grupo B. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,39$). Estes casos retransplantados foram dois por FPE e dois por trombose arterial na primeira semana e um caso por hepatite fulminante auto-imune de novo aos 9 meses de pós-transplante. A sobrevida em um ano foi de zero no grupo A e 25% no grupo B ano.

Nesta casuística, indicamos retransplante para 15 pacientes (20%), sendo 8 FPE, 4 trombozes de artéria hepática, 2 DPE que evoluíram para FPE e um caso de hepatite fulminante auto-imune de novo e, porém, conseguimos realizar somente 5 por falta de doador em tempo viável. O melhor resultado do

retransplante ocorre nos casos que foram transplantados, rapidamente, após sua indicação.^(141,142)

4.4.6 Sobrevivência

A sobrevivência observada no grupo A de 72% e 55% no 1^o e 12^o mês respectivamente e no grupo B de 66 e 50%. Não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Observamos neste trabalho uma sobrevivência baixa ao comparamos com os registros dos Estados Unidos e da Europa. Nestes países a sobrevivência é de 95% e 85% no 1^o e 12^o mês respectivamente.⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ Contudo, quando comparamos com o Registro Brasileiro de Transplante da Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo – Sistema Estadual de Transplantes, a sobrevida foi 78 e 67% no estado de São Paulo e na regional 2 (Botucatu, Campinas, Ribeirão Preto, São José do Rio Preto e Sorocaba) foi de 66 e 54% no 1^o e 12^o mês respectivamente.⁽¹⁴⁶⁾ No estado do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a sobrevida no período de 1996 a 2000 foi de 64% e 55% no 1^o e 12^o mês respectivamente.⁽¹⁴⁷⁾ Assim a nossa sobrevida está dentro da expectativa de nosso País.

Bussutil *et al.* (University of California, Los Angeles, 2005)⁽⁷⁷⁾ analisaram 3200 transplantes de fígado em 20 anos de experiência e identificam fatores preditivos negativos para a sobrevida do enxerto e do receptor: idade do doador maior que 55 anos, tempo de UTI maior que 5 dias do doador, tempo de isquemia fria maior que 10 h, tempo de isquemia quente maior que 40 minutos, idade do receptor maior que 55 anos e transplante de urgência. Cameron *et al.* (University of California, Los Angeles, 2006)⁽⁷⁸⁾ estudou 1000 transplantes com os fatores preditivos identificados por sua equipe no ano anterior. Concluiu que a associação entre os 4 fatores do doador (idade doador maior que 55 anos, tempo de UTI maior que 5 dias do doador, tempo de isquemia fria maior que 10 h, tempo de isquemia quente maior que 40 minutos) reduz a sobrevida do enxerto de 80 para 52% e do receptor de 90 para 70% no período de um ano. E quando acrescentou a idade do receptor e cirurgia de urgência, estes números caíram ainda mais. Outros estudos também sugerem que as associações de características de mal prognóstico do doador, do receptor e da técnica cirúrgica reduzem a sobrevida do enxerto e do receptor.^(16,77,78,83,96-98,136,148)

Quando analisamos nossos dados aplicando os fatores preditores de menor sobrevida do receptor publicados por Bussutil *et al.* (2005),⁽⁷⁷⁾

encontramos respectivamente nos grupos A e B : idade do doador maior que 55 anos foi de 4 (12%) e 6 (16%), tempo de UTI do doador maior que 5 dias de 16 (45%) e 12 (33%) , tempo de isquemia fria maior que 10 h de 12 (33%) e 11 (30%) tempo de isquemia quente maior que 40 minutos de 33(92%) e 32 (89%), idade do receptor maior que 55 anos de 12 (33%) e 5 (14%) e urgência com 3 (8%) e 7 (20%). (tabela 12, Apêndice 7.5 – página 99). Observamos também que a frequência de receptores com Child-Pugh C foi 17 (47%) no grupo A e 13 (36%) no grupo B. Outro fator associado é que das 15 indicações de retransplante, conseguimos realizar somente cinco retransplantes. Acreditamos que a associação destas variáveis contribuiu para sobrevida baixa neste estudo.

4.5 Considerações finais

Devido a dificuldade na importação da solução de preservação ViaSpan[®] e respaldados por inúmeros trabalhos na literatura, os quais mostram similaridade entre as soluções ViaSpan[®] e Celsior[®],^(16,19,20,24-28) em relação a preservação do fígado de doador cadáver, utilizamos a solução de preservação Celsior[®]. Entre estes destacamos o trabalho de Cavallari *et al.* (2003)⁽¹⁶⁾ que em um estudo prospectivo multicêntrico, definiram o não

funcionamento primário do enxerto como propósito do trabalho e concluíram que as soluções de preservação foram similares e Janssen *et al.* (2003)⁽²⁴⁾ cultivaram hepatócitos humanos e concluíram que o Celsior[®] é similar ao ViaSpan[®] e ambos superiores ao HTK[®] na proteção dos hepatócitos humano contra a isquemia fria e lesão de isquemia/reperfusão. Concluíram também que o Celsior[®] é efetivo para longo tempo de preservação de hepatócitos humanos.

A solução de preservação Celsior[®] foi prática em seu manuseio, com menor probabilidade de infecção por não necessitar de adição de medicamentos e proporcionou uma redução no custo do transplante de fígado.

Quando avaliamos a estenose da via biliar, encontramos 3 casos no Grupo A e 8 no Grupo B. A trombose da artéria hepática apresentou 4 casos no Grupo B e nenhum no Grupo A. Assim, nossa suspeita clínica foi confirmada, mas não apresentou diferença estatística significativa entre os grupos.

Em relação às características dos doadores, características dos receptores, lesão de preservação e esteatose hepática os Grupos A e B mostraram semelhantes.

Quando avaliamos as características do intra-operatório, observamos que o tempo de isquemia quente, o tempo cirúrgico e a transfusão de plasma foram maiores e estatisticamente significantes no grupo A. Estas características deveriam ocasionar maiores complicações neste grupo, porém, nosso trabalho não mostrou diferença entre os grupos A e B, quanto aos resultados do transplante de fígado. Assim, podemos inferir que a solução ViaSpan[®] apresentou maior proteção a maiores tempo de isquemia/reperfusão que a solução Celsior[®].

No ano de 2004, Janssen *et al.*⁽²²⁾ cultivaram células endoteliais do fígado e concluíram que o ViaSpan[®] é muito superior ao Celsior[®] que por sua vez é superior ao HTK[®] contra a lesão de preservação destas células. Sugerem que futuros estudos com maior tempo de observação clínica poderão mostrar alterações no resultado do transplante de fígado como aumento da incidência de rejeição crônica, distúrbios da microcirculação e lesões isquêmicas da vias biliares.

A nossa suspeita clínica somada ao trabalho de Janssen *et al.* (2004)⁽²²⁾ nos levou a analisar os dados de forma unidirecional (presumindo variâncias diferentes), isto é, realizar uma análise estatística com a hipótese que a solução de preservação Celsior[®] é menos efetiva para a preservação dos endotélios

hepáticos (via biliar e artéria hepática). Obtivemos, assim, o *valor P = 0,09* para a estenose da via biliar e para trombose arterial o valor *P = 0,05*. A hipótese do enxerto preservado com a solução Celsior[®] evoluir com maior número de complicações da via biliar e da artéria hepática poderá ser esclarecida com estudos de maiores casuísticas.

Acreditamos que a solução ViaSpan[®] continua sendo a “solução ouro” para o transplante de fígado, sendo a solução Celsior[®] uma alternativa viável.

Desta forma, decidimos utilizar a solução de preservação Celsior[®] com algumas precauções: evitar sua utilização em doadores com muitos critérios de “marginal”, realizar estratégias para obter um tempo de isquemia fria menor que 8 horas e quente menor que 1 hora.

5. CONCLUSÃO

O custo da solução Celsior[®] foi menor que a ViaSpan[®].

O resultado de transplante de fígado, realizado com doador cadáver, preservado com as soluções de preservação ViaSpan[®] ou Celsior[®] foi similar.

Ocorreu maior frequência de rejeição celular aguda nos receptores que tiveram seus enxertos procedentes de doadores usuários de bebida alcoólica.

6. REFERÊNCIAS

1. Southard JH, Belzer FO. Principles of organ preservation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. Transplantation of the liver. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.379-85.
2. Martins PNA. Preservação renal: passado, presente e futuro. J Bras Transpl. 2005;7(2):99-104.
3. Holloway CM, Harvey PR, Strasberg SM. Viability sinusoidal lining cells in cold-preserved rat liver allografts. Transplantation. 1990;49(1):225-9.
4. Caldwell-Kenkel JC, Currin RT, Tanaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ. Kupffer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat livers: effects of reperfusion. Hepatology. 1991;13(1):83-95.
5. Marshall VC, Jablonski P, Scott DF. Renal preservation. In: Morris PJ, editor. Kidney transplantation: principles and practice. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1988. p.151-82.
6. Burns AT, Davies DR, McLaren AJ, Cerundolo L, Morris PJ, Fuggle SV. Apoptosis in ischemia/reperfusion injury of human renal allografts. Transplantation. 1998;66(7):872-6.
7. Tilney NL, Guttman RD. Effects of initial ischemia/reperfusion injury on the transplanted kidney. Transplantation. 1997;64(7):945-7.
8. Miyagi S, Ohkohchi N, Oikawa K, Satoh M, Tsukamoto S, Satomi S. Effects of anti-inflammatory cytokine agent (FR167653) and serine protease inhibitor on warm ischemia-reperfusion injury of the liver graft. Transplantation. 2004 May 27;77(10):1487-93.
9. Palmer R. The history of organ perfusion and preservation. International Society for Organ Preservation; 2004. [cited 2009/01/20]. Available from: URL: <http://www.i-s-o-p.net/history.htm>

10. d'Ávila DO, Gullo Neto S. Preservação de órgãos. In: Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM, editores. Transplante de órgãos e tecidos. 2^a ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p.141-57.
11. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med.* 1995;46:235-47.
12. Starzl TE. History of liver and other splanchnic organ transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.3-22.
13. Mies S. Transplante de fígado. *Rev Ass Méd Bras.* 1998;44(2):127-34.
14. Calne RY. Transplantation of the liver. *Ann Surg.* 1978;188(2):129-38.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology.* 1984 Jan.-Feb.;4(1 Suppl):107S-10S.
16. Cavallari A, Cillo U, Nardo B, Filipponi F, Gringeri E, Montalti R et al. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(8):814-21.
17. Yoshida H, Okuno H, Kamoto T, Habuchi T, Toda Y, Hasegawa S et al. Comparison of the effectiveness of ET-Kyoto with Euro-Collins and University of Wisconsin solutions in cold renal storage. *Transplantation.* 2002 Nov. 15;74(9):1231-6.
18. Tolba RH, Akbar S, Müller A, Glatzel U, Minor T. Experimental liver preservation with Celsior: a novel alternative to University of Wisconsin and histidine-tryptophan- α -ketoglutarate solutions? *Eur Surg Res.* 2000;32(3):142-7.
19. Straatsburg IH, Abrahamse SL, Song SW, Hartman RJ, van Gulik TM. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold

- storage using UW, HTK, and Celsior. *Transplantation*. 2002 Aug. 27;74(4):458-64.
20. Audet M, Alexandre E, Mustun A, David P, Chenard-Neu MP, Tiollier J et al. Comparative evaluation of Celsior solution versus Viaspan in a pig liver transplantation model. *Transplantation*. 2001 Jun 27;71(12):1731-5.
 21. Pirenne J, van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiba T et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7(6):540-5.
 22. Janssen H, Janssen PH, Broelsch CE. UW is superior to Celsior and HTK in the protection of human liver endothelial cells against preservation injury. *Liver Transpl*. 2004 Dec.;10(12):1514-23.
 23. Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(4):490-4.
 24. Janssen H, Janssen PH, Broelsch CE. Celsior solution compared with University of Wisconsin solution (UW) and histidine-tryptophan-ketoglutarate solution (HTK) in the protection of human hepatocytes against ischemia-reperfusion injury. *Transpl Int*. 2003 Jul.;16(7):515-22.
 25. Cascales P, Fernandez-Cornejo V, Sanchez-Del Campo F, de Torre M, Sanchez-Eixeres MR, Soriano N et al. Evaluation of Celsior solution in experimental liver preservation using ex situ isolated rat liver perfusion. *Transplant Proc*. 1999 Sep.;31(6):2437-8.
 26. Celsior® Solução para preservação de órgãos sólidos. [CD-ROM]. maio 2001.
 27. Abrahamse SL, van Runnard Heimel P, Hartman RJ, Chamuleau RA, van Gulik TM. Induction of necrosis and DNA fragmentation during

- hypothermic preservation of hepatocytes in UW, HTK, and Celsior solutions. *Cell Transplant*. 2003;12(1):59-68.
28. García-Gil FA, Arenas J, Güemes A, Esteban E, Tomé-Zelaya E, Lamata F et al. Preservation of the liver graft with Celsior solution. *Transplant Proc*. 2006 Oct.;38(8):2385-8.
 29. Adam R, Astarcioglu I, Raccuia JS, Ducot B, Reynes M, Bismuth H. Beneficial effects of Eurocollins as aortic flush for the procurement of human livers. *Transplantation*. 1996 Mar.15;61(5):705-9.
 30. Garcia JH, Barros MA, Gonçalves BP, Garcia DS, Costa PE, Coelho GR et al. Evaluation of hepatic function after orthotopic liver transplantation: a comparative study using Belzer and Collins solutions. *Transplant Proc*. 2006 Jun.;38(5):1236-7.
 31. Gonzalez AM, Lopes Filho GJ, Pestana JO, Linhares MM, Silva MH, Moura RM et al. Effects of Eurocollins solution as aortic flush for the procurement of human pancreas. *Transplantation*. 2005 Nov. 15;80(9):1269-74.
 32. Schraibman V, Goldenberg A, Koh IH, Gonzalez AM, Molinari A, de Moraes EC et al. Evaluation of sequential perfusion with Euro-Collins and Belzer solutions for pancreas preservation in rats. *Transplant Proc*. 2006 Nov.;38(9):2780-3.
 33. Hernandez G, Bruhn A, Romero C, Larrondo FJ, De La Fuente R, Cornejo R et al. Implementation of a norepinephrine-based protocol for management of septic shock: a pilot feasibility study. *J Trauma*. 2006 Jan.;60(1):77-81.
 34. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*. 2003 Jun.;31(6):1659-67.
 35. Correa JBB. Manejo hemodinâmico do doador de múltiplos órgãos. In: Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM, editores.

Transplante de órgãos e tecidos. 2^a ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p.138-40.

36. Lemasters JJ, Bunzendahl H, Thurman RG. Preservation of the liver. In: Maddrey WC, Schiff ER, Sonell MF, editors. Transplantation of the liver. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p.250-3.
37. Castro AF, Castro LPF, Leite VHR, Paulino Jr E, Lima AS, Gazzola L et al. Achados histológicos em 48 pacientes transplantados do fígado: biópsias do enxerto pós-reperfusão (tempo zero) e de três a 15 dias pós-transplante. J Bras Patol Med Lab. 2002;38(4):301-6.
38. Chui AK, Haghghi K, Painter D, Jayasundera M, Hall G, Rao AR et al. Donor fatty (steatotic) liver allografts in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 1998;30(7):3286-7.
39. 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.
40. Chen H, Peng CH, Shen BY, Deng XX, Shen C, Xie JJ et al. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007 Apr.;6(2):141-6.
41. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology. 1997 Mar.;25(3):658-63.
42. Nolten A, Sproat IA. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: temporal accuracy of diagnosis with duplex US and the syndrome of impending thrombosis. Radiology. 1996 Feb.;198(2):553-9.
43. Hom BK, Shrestha R, Palmer SL, Katz MD, Selby RR, Asatryan Z et al. Prospective evaluation of vascular complications after liver

- transplantation: comparison of conventional and microbubble contrast-enhanced US. *Radiology*. 2006 Oct.;241(1):267-74.
44. Cordeiro JA. Analysis of the dependency [Relatório técnico nº 48/87]. Campinas: UNICAMP, Instituto de Matemática; 1987.
 45. El-Wahsh M. Liver graft preservation: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(1):12-6.
 46. Karam G, Compagnon P, Hourmant M, Despins P, Duveau D, Noury D et al. A single solution for multiple organ procurement and preservation. *Transpl Int*. 2005 Jun.;18(6):657-63.
 47. Menasché P, Termignon JL, Pradier F, Grousset C, Mouas C, Alberici G et al. Experimental evaluation of Celsior®, a new heart preservation solution. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8(4):207-13.
 48. Roberts RF, Nishanian GP, Carey JN, Sakamaki Y, Starnes VA, Barr ML. A comparison of the new preservation solution Celsior to Euro-Collins and University of Wisconsin solutions in lung reperfusion injury. *Transplantation*. 1999;67(1):152-5.
 49. Baldan N, Toffano M, Cadrobbi R, Codello L, Calabrese F, Bacelle L et al. Kidney preservation in pigs using Celsior, a new organ preservation solution. *Transplant Proc*. 1997 Dec.;29(8):3539-40.
 50. Minor T, Vollmar T, Menger MD, Isselhard W. Cold preservation of the small intestine with the new Celsior-solution. First experimental results. *Transpl Int*. 1998;11(1):32-7.
 51. Baldan N, Rigotti P, Furian L, Valente ML, Calabrese F, Di Filippo L et al. Pancreas preservation with Celsior solution in a pig autotransplantation model: comparative study with University of Wisconsin solution. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):873-5.
 52. Didoné EC, Guerra EE, Pires FS, D'Avila AR, Vitola SP. Remoção de múltiplos órgãos abdominais. In: Garcia VD, Abbud Filho M,

Neumann J, Pestana JOM, editores. Transplante de órgãos e tecidos. 2^a ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p.141-57.

53. Lemasters JJ, Thurman RG. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:327-38.
54. Adam R, Astarcioglu I, Castaing D, Bismuth H. Ringer's lactate vs serum albumin as a flush solution for UW preserved liver grafts: results of a prospective randomized study. *Transplant Proc.* 1991 Oct.;23(5):2374-5.
55. van Wagenveld BA, Reinders ME, van Gulik TM, Gelderblom HC, Frederiks WM, Wanders RJ et al. Warm flush at 37 degrees C following cold storage attenuates reperfusion injury in preserved rat livers. *Transpl Int.* 1998;11(1):38-45.
56. Bachmann S, Caldwell-Kenkel JC, Oleksy I, Steffen R, Thurman RG, Lemasters JJ. Warm Carolina rinse solution prevents graft failure from storage injury after orthotopic rat liver transplantation with arterialization. *Transpl Int.* 1992 May;5(2):108-14.
57. Gao W, Lemasters JJ, Thurman RG. The second generation of Carolina Rinse, solution II, improves graft survival following orthotopic liver transplantation in the rat by preventing reperfusion injury. *Transpl Int.* 1992;5 Suppl 1:S362-5.
58. Currin RT, Caldwell-Kenkel JC, Lichtman SN, Bachmann S, Takei Y, Kawano S et al. Protection by Carolina rinse solution, acidotic pH, and glycine against lethal reperfusion injury to sinusoidal endothelial cells of rat livers stored for transplantation. *Transplantation.* 1996 Dec. 15;62(11):1549-58.
59. Arai M, Peng XX, Currin RT, Thurman RG, Lemasters JJ. Protection of sinusoidal endothelial cells against storage/reperfusion injury by prostaglandin E2 derived from Kupffer cells. *Transplantation.* 1999 Aug. 15;68(3):440-5.

60. van Thiel DH, Schade RR, Hakala TR, Starzl TE, Denny D. Liver procurement for orthotopic transplantation: an analysis of the Pittsburgh experience. *Hepatology*. 1984;4(1 Suppl):66S-71S.
61. Alexander JW, Vaughn WK, Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation: the older and the younger donors. *Transplant Proc*. 1991 Feb.;23(1 Pt 2):905-9.
62. Adam R, Astarcioglu I, Azoulay D, Morino M, Bao YM, Castaing D et al. Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation. *Transplant Proc*. 1991 Oct.;23(5):2602-3.
63. Mirza DF, Gunson BK, Silva RF, Mayer AD, Buckels JA, McMaster P. Policies in Europe on "marginal quality" donor livers. *Lancet*. 1994 Nov. 26;344(8935):1480-3.
64. Agnes S, Avolio AW, Magalini SC, Grieco G, Castagneto M. Marginal donors for patients on regular waiting list for liver transplantation. *Transpl Int*. 1996;9 Suppl 1:S469-71.
65. 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.
66. Ben-Ari Z, Weiss-Schmilovitz H, Sulkes J, Brown M, Bar-Nathan N, Shaharabani E et al. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(2):130-6.
67. Igea J, Nuño J, López-Hervás P, Quijano Y, Honrubia A, Candela A et al. Ammonia levels as early markers of good graft revascularization in hepatic transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31(6):2445-6.
68. 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.

69. Sankary HN, McChesney L, Frye E, Cohn S, Foster P, Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995 Jan.;21(1):63-9.
70. Sanni A, Asher J, Wilson C, Wyrley-Birch H, Vijayanand D, Jaques B et al. Predisposing factors for biliary complications following liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Oct.;38(8):2677-8.
71. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, De Vivo A, Nardo B et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. *Arch Surg*. 2004 Oct.;139(10):1069-74.
72. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71(6):767-72.
73. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, Patch D, Raimondo ML, Davidson B et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Jun.;9(6):605-11.
74. Bhattacharjya S, Gunson BK, Mirza DF, Mayer DA, Buckels JA, McMaster P et al. Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation-a 12-year experience. *Transplantation*. 2001 Jun.15;71(11):1592-6.
75. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Jun.;9(6):612-20.
76. Leonardi MI, Boin I, Leonardi LS. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: clinical setting and risk factors. *Transplant Proc*. 2004 May;36(4):967-9.
77. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver

- transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 2005 Jun.;241(6):905-18.
78. 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 Jun.;243(6):748-55.
79. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J et al. Impact of live donor age (≥ 50) on liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007 Dec.;39(10):3189-93.
80. Pirenne J, Monbaliu D, van Gelder F, van Hees D, Aerts R, Verslype C et al. Liver transplantation using livers from septuagenarian and octogenarian donors: an underused strategy to reduce mortality on the waiting list. *Transplant Proc.* 2005 Mar.;37(2):1180-1.
81. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti G, Hernandez M, Gonzalez J et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Nov.;37(9):3851-4.
82. Zapletal CH, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc.* 2005 Mar.;37(2):1182-5.
83. Mor E, Klintmalm GB. Preoperative predictors of outcome in liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.815-23.
84. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Tzakis A et al. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1987;43(1):47-51.
85. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery.* 1989;106(4):675-84.

86. Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Fujita S et al. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. *World J Surg.* 2001;25(10):1300-7.
87. Testa G, Malagò M, Broelseh CE. Complications of biliary tract in liver transplantation. *World J Surg.* 2001;25(10):1296-9.
88. Kowdley KV, Fawaz KA, Kaplan MM. Extrahepatic biliary stricture associated with cytomegalovirus in a liver transplant recipient. *Transpl Int.* 1996;9(2):161-3.
89. Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Satomura K, Kiuchi T, Okajima H et al. Effects of hypoxemia on early postoperative course of liver transplantation in pediatric patients with intrapulmonary shunting. *Transplantation.* 1997 Feb.15;63(3):407-14.
90. Janny S, Sauvanet A, Farges O, LeMée J, Maillochaud JH, Marty J et al. Outcome of liver grafts with more than 10 hours of cold ischemia. *Transplant Proc.* 1997;29(5):2346-7.
91. Adam R, Bismuth H, Diamond T, Ducot B, Morino M, Astarcioglu I et al. Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet.* 1992;340(8832):1373-6.
92. Gómez M, Garcia-Buitrón JM, Fernandez-Garcia A, Vilela D, Fernández-Selles C, Corbal R et al. Liver transplantation with organs from non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1997;29(8):3478-9.
93. 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.
94. Totsuka E, Fung JJ, Hakamada K, Ohashi M, Takahashi K, Nakai M, Morohashi S, Morohashi H, Kimura N, Nishimura A, Ishizawa Y, Ono H, Narumi S, Sasaki M. Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004 Sep;36(7):1955-8.

95. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JA, Mirza DF et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2006 Jan.;12(1):146-51.
96. Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, Meissner H, Michl P, Leiderer R et al. Glutathione protects the rat liver against reperfusion injury after prolonged warm ischemia. *Ann Surg.* 2004 Feb.;239(2):220-31.
97. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg.* 2001 Sep.;234(3):384-94.
98. He XS, Ma Y, Wu LW, Ju WQ, Chen GH, Hu RD et al. Influence of warm ischemia injury on hepatic functional status and survival of liver graft in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2003 Nov.;2(4):504-8.
99. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc.* 2007 Dec.;39(10):3207-13.
100. Moore FD, Wheeler HB, Demissianos HV, Smith LL, Balankura O, Abel K et al. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg.* 1960;152:374-87.
101. Shaw Jr BW, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee Jr AC, Iwatsuki S et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg.* 1984;200(4):524-34.
102. Griffith BP, Shaw Jr BW, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;160(3):270-2.

103. Chari RS, Gan TJ, Robertson KM, Bass K, Camargo Jr CA, Greig PD et al. Venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation: routine or selective use? *J Am Coll Surg*. 1998;186(6):683-90.
104. Cantisani GPC, Zanotelli ML. Cirurgia do transplante hepático e suas complicações. In: Garcia VD, Abbud Filho M, Neumann J, Pestana JOM, editores. *Transplante de órgãos e tecidos*. 2^a ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p.536-61.
105. Sakai T, Planinsic RM, Hilmi IA, Marsh JW. Complications associated with percutaneous placement of venous return cannula for venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(7):961-5.
106. Katirji MB. Brachial plexus injury following liver transplantation. *Neurology*. 1989;39(5):736-8.
107. Cabezuelo JB, Ramirez P, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons JA et al. Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation? *Transplant Proc*. 2003 Aug.;35(5):1913-4.
108. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J*. 1968 Nov.;4(5630):535-40.
109. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210(5):649-52.
110. Reddy KS, Johnston TD, Putnam LA, Isley M, Ranjan D. Piggyback technique and selective use of veno-venous bypass in adult orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000 Aug.;14(4 Pt 2):370-4.
111. Johnson SR, Marterre WF, Alonso MH, Hanto DW. A percutaneous technique for venovenous bypass in orthotopic cadaver liver transplantation and comparison with the open technique. *Liver Transpl Surg*. 1996;2(5):354-61.

112. Schumann R. Intraoperative resource utilization in anesthesia for liver transplantation in the United States: a survey. *Anesth Analg*. 2003;97(1):21-8.
113. Margarit C, Lázaro JL, Balsells J, Charco R, Murio E, Edo A et al. Recipient hepatectomy with preservation of inferior vena cava reduces the need for veno-venous bypass in liver transplantation. *Transpl Int*. 1994;7 Suppl 1:S152-4.
114. Isern MRM, Massarollo PCB, Carvalho EM, Baía CES, Kavakama J, Lima PAL et al. Randomized trial comparing pulmonary alterations after conventional with venovenous bypass versus piggyback liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(3):425-33.
115. Mies AO, Massarollo PC, Palma TM, Mies S. Splanchnic non-hepatic hemodynamics and metabolism during liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2008 Jan.-Feb.;55(81):216-20.
116. Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JA et al. Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study. *Transpl Int*. 2006 Oct.;19(10):795-801.
117. Abdala E, Baía CE, Mies S, Massarollo PC, de Paula Cavalheiro N, Baía VR et al. Bacterial translocation during liver transplantation: a randomized trial comparing conventional with venovenous bypass vs. piggyback methods. *Liver Transpl*. 2007 Apr.;13(4):488-96.
118. Levy MF, Klintmalm GB. Postoperative management: adults. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.574-81.
119. Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation*. 1990 Jan.;49(1):103-7.
120. Caraceni P, Bianchi C, Domenicali M, Maria Pertosa A, Maiolini E, Parenti Castelli G et al. Impairment of mitochondrial oxidative

phosphorylation in rat fatty liver exposed to preservation-reperfusion injury. *J Hepatol.* 2004 Jul.;41(1):82-8.

121. Caraceni P, Domenicali M, Vendemiale G, Grattagliano I, Pertosa A, Nardo B et al. The reduced tolerance of rat fatty liver to ischemia reperfusion is associated with mitochondrial oxidative injury. *J Surg Res.* 2005 Apr.;124(2):160-8.
122. Selzner M, Rüdiger HA, Sindram D, Madden J, Clavien PA. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology.* 2000;32(6):1280-8.
123. Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, Perkins JD, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Reyes JD, Larson AM, Levy AE. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl.* 2008 May;14(5):604-10.
124. 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.
125. Avolio AW, Agnes S, Chirico AS, Castagneto M. Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault? *Transplant Proc.* 1999 Feb.-Mar.;31(1-2):434-6.
126. Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernández-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol.* 1999;31(5):921-7.
127. Silva RF, Arroyo Jr PC, Duca WJ, Gandolfi H, Martinez F, Pascotto RC et al. Results of liver transplantation (LTx) with 94 marginal donor. [cited 2009/01/20]. Available from: URL: http://www.abstracts2view.com/esot_etco_archive/view.php?nu=ESOT3L_1212

128. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transpl.* 2002 Mar.;8(3):193-211.
129. Wang XY, Sun J, Wang C, France M, Sheil AG. Effect of liver transplantation on islet allografts: up-regulation of Fas ligand and apoptosis of T lymphocytes are associated with islet graft tolerance. *Transplantation.* 2001 Jan.15;71(1):102-11.
130. Calne RY, McMaster P, Portmann B, Wall WJ, Williams R. Observations on preservation, bile drainage and rejection in 64 human orthotopic liver allografts. *Ann Surg.* 1977 Sep.;186(3):282-90.
131. Mosca S, Militerno G, Guardascione MA, Amitrano L, Picciotto FP, Cuomo O. Late biliary tract complications after orthotopic liver transplantation: diagnostic and therapeutic role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Jun.;15(6):654-60.
132. Lama C, Rafecas A, Figueras J, Torras J, Ramos E, Fabregat J et al. Comparative study of Celsior and Belzer solutions for hepatic graft preservation: preliminary results. *Transplant Proc.* 2002;34(1):54-5.
133. Cameron AM, Busuttil RW. Ischemic cholangiopathy after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(4):495-501.
134. Xu WH, Ye QF, Xia SS. Apoptosis and proliferation of intrahepatic bile duct after ischemia-reperfusion injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3(3):428-32.
135. Silva RF, Raphe R, Felício HC, Rocha MF, Duca WJ, Arroyo PC et al. Prevalence, treatment, and outcomes of the hepatic artery stenosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Apr.;40(3):805-7.
136. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, Bodian CA, Miller CM, Emre S et al. Replantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl.* 2000 Mar.;6(2):174-9.

137. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K et al. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg*. 2000 Oct.;232(4):490-500.
138. Yan JQ, Peng CH, Li HW, Shen BY, Zhou GW, Yang WP et al. Preliminary clinical experience in liver retransplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007 Apr.;6(2):152-6.
139. Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl*. 2005 Nov.;11(11 Suppl 2):S14-20.
140. Shen ZY, Zhu ZJ, Deng YL, Zheng H, Pan C, Zhang YM et al. Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literature. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006 May;5(2):180-4.
141. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Sainz-Barriga M, Lorenzin D, Costa G et al. A single-center experience of late retransplantation of the liver. *Transplant Proc*. 2005 Jul.-Aug.;37(6):2599-600.
142. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg*. 2002 Dec.;236(6):713-21.
143. Arbor Research Collaborative for Health. University of Michigan. Scientific Registry of Transplant Recipients. [cited 2008/04/02]. Available from: URL: <http://www.ustransplant.org>
144. European Liver Transplant Registry. [cited 2008/04/02]. Available from: URL: <http://www.eltr.org>
145. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*. 2003 Dec.;9(12):1231-43.
146. São Paulo. Governo do Estado. Central de transplantes. [cited 2008/04/03]. Disponível em: URL: <http://ctxses.saude.sp.gov.br>

147. Souza MV, Barth AL, Álvares-da-Silva MR, Machado AR. Infections after liver transplantation in adults: data from a university hospital in southern Brazil (1996-2000). *Arq Gastroenterol*. 2007 Apr.-Jun.;44(2):128-32.
148. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg*. 2005;140(3):273-7.
149. Bilbao I, Pou L, Allende E, Lázaro JL, Charco R, Hidalgo E et al. Comparison between tacrolimus and neoral cyclosporine administered by oral route in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2001 May;33(3):2124-6.
150. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Aug.;66(4):493-9.
151. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi GL, Wu Y et al. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77(11):1632-8.
152. Mueller AR, Platz KP, Blumhardt G, Bechstein WO, Steinmüller T, Christe W et al. The optimal immunosuppressant after liver transplantation according to diagnosis: cyclosporine A or FK506? *Clin Transplant*. 1995;9(3 Pt 1):176-84.
153. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology*. 1998 Sep.;28(3):823-30.
154. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004;77(2):226-31.

7. APÊNDICES

7.1 Composição das soluções de preservação

O Quadro 1 mostra a composição das soluções ViaSpan[®] e Celsior[®].

Quadro 1: Composição em um litro da solução ViaSpan[®] e Celsior[®].

	Componentes (concentração)	ViaSpan [®]	Celsior [®]
Colóide sintético	Pentafração (HES) g	50	
Solutos	Rafinose (mmol/L)	30	
Impermeabilizantes	Manitol (mmol/L)		60
	Lactobionato (mmol/L)	100	80
Nutrientes	Glutamato (mmol/L)		20
	Adenosina (mmol/L)	5	
Antioxidantes	Alopurinol (mmol/L)	1	1
	Histidina (mmol/L)		30
	Glutathione (mmol/L)	3	3
Eletrólitos	Fosfato de Potássio (mmol/L)	25	
	Sulfato de Magnésio (mmol/L)	5	
	Cloreto de Potássio (mmol/L)		15
	Cloreto de Cálcio (mmol/L)		0,25
	Cloreto de Magnésio (mmol/L)		13
	Sódio hydroxide (mmol/L)	30	100
	Potássio hydroxide (mmol/L)	100	
Preparo “Ativação”	Dexametasona (mg/L)	16	
	Insulina (U/L)	40	
	Penicilina G (U/L)	200.000	
	Osmolarity (mOsM)	320	320

Observamos que solução ViaSpan[®] apresenta maior concentração de potássio, menor de sódio, soluto impermeabilizante (rafinose e lactobionato), nutriente (adenosina), antioxidante (glutathione e alopurinol), utiliza um amido sintético para aumentar sua osmolaridade: o amido hidroxietílico (HES) e necessita de adição de dexametasona, insulina e penicilina durante sua

preparação. Este preparo é denominado por muitos de “ativação”. A Celsior[®] tem maior concentração de sódio, menor de potássio, soluto impermeabilizante (manitol e lactobionato), nutriente (glutamato), antioxidante (histidina e alopurinol).

7.2 Técnica cirúrgica do transplante de fígado

7.2.1 Técnica cirúrgica no doador

Na cirurgia de retirada do fígado realizamos a incisão cirúrgica mediana tóraco-abdominal da fúrcula ao púbis. A inspeção dos órgãos e sistemas foi rigorosa para afastar doenças e anomalias anatômicas. Cuidadosa inspeção fígado. Para a identificação dos grandes vasos do retroperitônio realizamos mobilização do duodeno, do mesentério e do cólon direito. Após terem sido identificadas e dissecadas, as artérias ilíacas comuns foram laçadas e reparadas. A artéria mesentérica inferior foi identificada e ligada.

O próximo passo foi a dissecação da veia mesentérica superior ou inferior na base do mesentério, para através desta obter acesso à veia porta. A artéria hepática comum foi dissecada e reparada. O ligamento triangular esquerdo e direito foram seccionadas. A vesícula biliar foi aberta, aspirada, e lavada com solução salina. A artéria mesentérica superior foi ligada nos casos

onde o pâncreas não foi utilizado. A aorta foi laçada imediatamente abaixo do diafragma e neste momento administramos heparina na dose de 300 UI/kg por via endovenosa. Após dissecação, reparo dos vasos e heparinização do doador, e de comum acordo com as outras equipes envolvidas, iniciamos a perfusão dos órgãos, observando a seguinte seqüência:

1. Abertura e canulação da artéria ilíaca direita comum ou aorta, locando-a imediatamente dentro da aorta. Esta cânula não deve progredir além da artéria renal. A artéria ilíaca esquerda comum deve ser ligada, neste momento. (**Figura 7 e 8** – página 90).

2. Abertura e canulação da veia mesentérica superior. Esta deve ser posicionada no início da veia porta. (**Figura 9** – página 90)

3. Ligadura ou clampeamento da aorta e parada da ventilação. (**Figura 10** – página 91).

4. Perfusão e armazenamento: ver técnica de preservação do enxerto em Metodologia página 12.

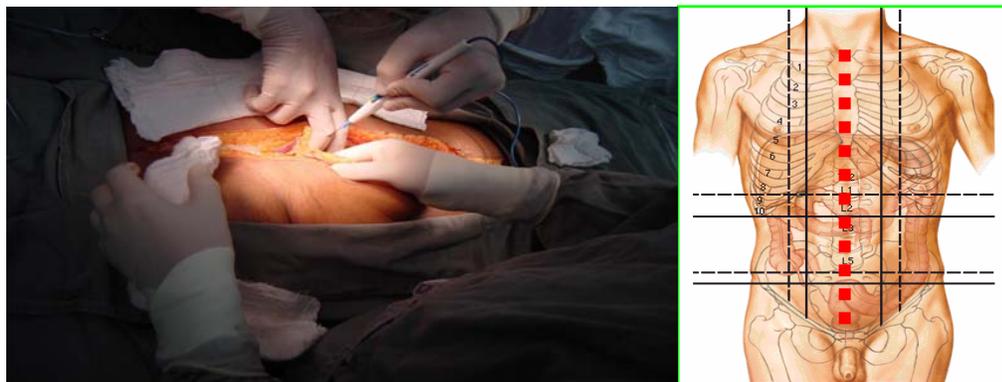


Figura 7 : Incisão cirúrgica utilizada para a retirada de múltiplos órgãos



Figura 8 : Abertura da artéria aorta

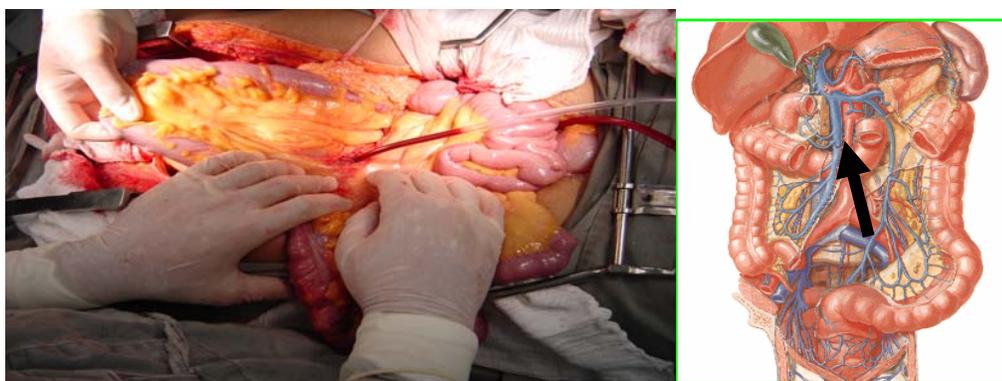


Figura 9 : Canulação da veia mesentérica superior



Figura 10 : Ligadura da artéria aorta

7.2.2 Técnica cirúrgica no enxerto

Na cirurgia de mesa ou “*back table*” o fígado do doador foi preparado para a sua implantação. Retiramos o excesso de tecidos, testamos os vasos e avaliamos se estão íntegros e sem locais que eventualmente possam sangrar.

Foi um trabalho minucioso e durou em média duas horas. O fígado foi operado imerso na solução de ViaSpan[®] ou Celsior[®] em temperatura de 4°C (Figura 11 – página 92).

Realizamos neste período, quando necessário, anastomose arterial, confecção do conduto arterial de artéria ilíaca ou veia ilíaca.

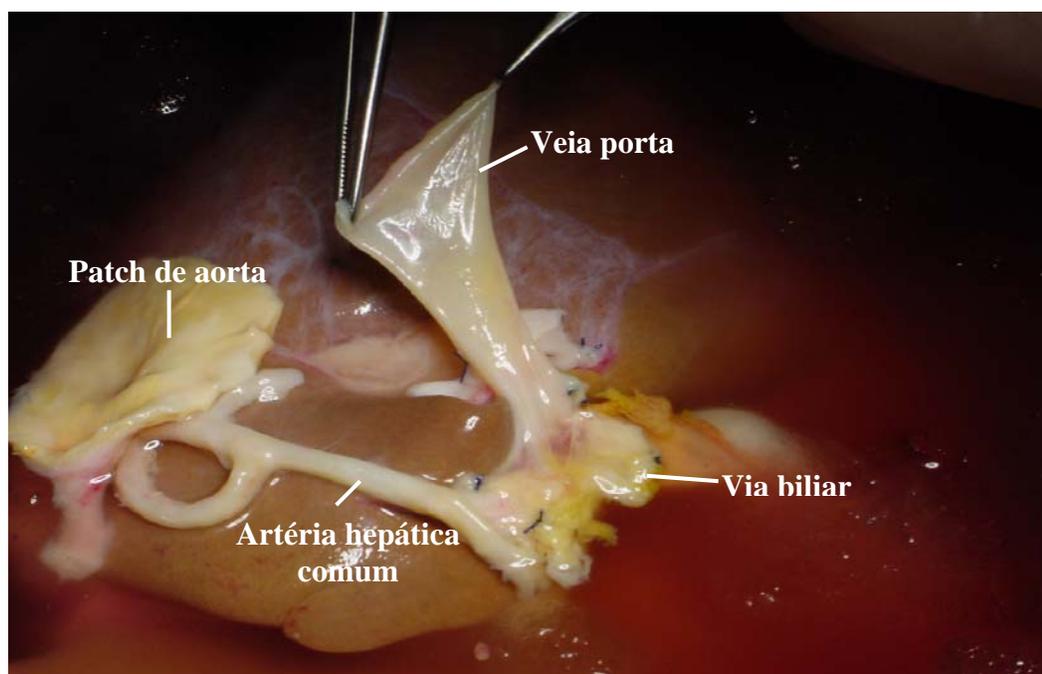


Figura 11 : Aspecto final após back table

7.2.3 Técnica cirúrgica no receptor

Utilizamos a incisão de Mercedes para o transplante ortotópico de fígado. As técnicas cirúrgicas utilizadas foram a clássica e a piggyback.

Na técnica clássica utilizamos o “*bypass*” veno-venoso, sem anticoagulação sistêmica e com uso de bomba centrífuga – “*bio-pump*” (Medtronic – 500ml/mim). O sistema de “*bypass*” é preenchido com soro fisiológico 0,9%. (Figura 12 – página 95). O sangue sistêmico e portal são redirecionados para a veia subclávia. A veia cava foi acessada por dissecação e canulação da veia safena, a veia porta por acesso direto e a veia subclávia por

dissecção e canulação da veia umeral. A veia cava retro-hepática é clampeada supra e infra-hepática e uma porção foi removida juntamente com o fígado cirrótico. (Figura 13 – página 95). A anastomose da veia cava-cava supra hepática foi realizada com fio de prolipropileno 3-0 em sutura contínua invertendo os bordos (técnica de Starlz). A anastomose cava-cava infra-hepática foi realizada com polipropileno 4-0 em sutura contínua. Realizamos o fechamento da saída portal para “*bio-pump*” e retiramos a cânula da veia porta. A anastomose da veia porta foi término terminal com sutura contínua de prolipropileno 5-0. Antes do término da anastomose da veia porta, introduzimos uma sonda de nelaton número 12 para realização da lavagem do enxerto (*flushing*). Após esta anastomose, o fígado foi reperfundido com sangue portal. Para a anastomose da artéria hepática, utilizamos geralmente, a bifurcação da hepática direita e esquerda do receptor com um “*patch*” da artéria hepática comum, removido de sua emergência do tronco celíaco do doador, com sutura contínua de polipropileno 6-0. Uma alternativa de anastomose arterial foi utilizar a bifurcação da artéria hepática comum e gastroduodenal do receptor. Na ausência de artérias com bom fluxo e calibre no hilo hepático do receptor, realizamos a confecção de um conduto arterial com o enxerto de artéria ilíaca do doador e a anostomosamos diretamente na

artéria aorta infra-mesocólia. Este conduto foi direcionado até o hilo hepático por via retro-gástrica. A anastomose da via biliar foi preferencialmente realizada entre o ducto hepático comum do doador com o colédoco do receptor, com sutura contínua de polydioxanone (PDS) 6-0 e sem colocação de drenos ou sondas. Após a revisão da cavidade realizamos a biópsia hepática, drenagem com dois drenos tubulares e fechamento da parede por planos. Removemos a cânula da veia safena e da veia umeral, ligadura das veias e fechamento da pele.

Na técnica piggyback o *bypass* veno-venoso não é utilizado. Nesta a veia cava retro-hepática é dissecada e mantida. As veias suprahepáticas são clampeadas em sua inserção na veia cava.(Figuras 14 e 15 – página 96) Uma porção pequena da veia cava é incluída neste clampeamento para a realização da união dos óstios das veias hepáticas com maior facilidade. A veia cava supra-hepática do doador foi anastomosada com a união das veias hepáticas do receptor por técnica de Starzl, confeccionada de polipropileno 4-0. A veia cava infra-hepática do doador foi fechada com ligadura de algodão 2-0, após realização do *flushing*. O restante das anastomoses e procedimentos foram idênticos a técnica clássica. A lesão de isquemia/reperfusão e esteatose estão graduadas nas figuras da página 97.

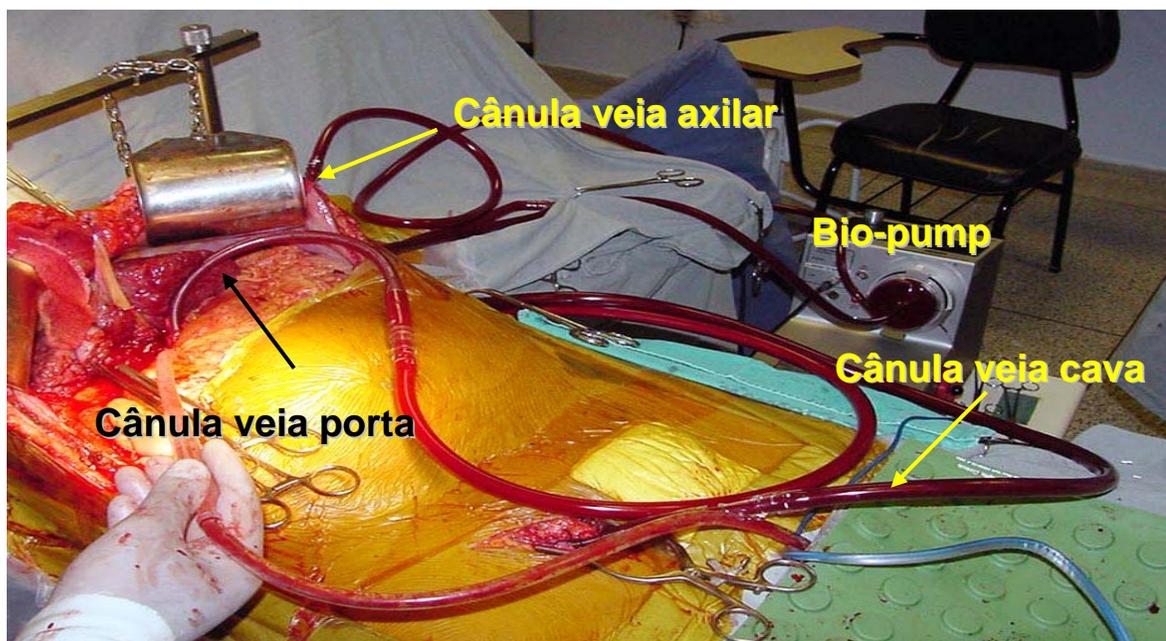


Figura 12 : Técnica Clássica com *bypass* veno-venoso

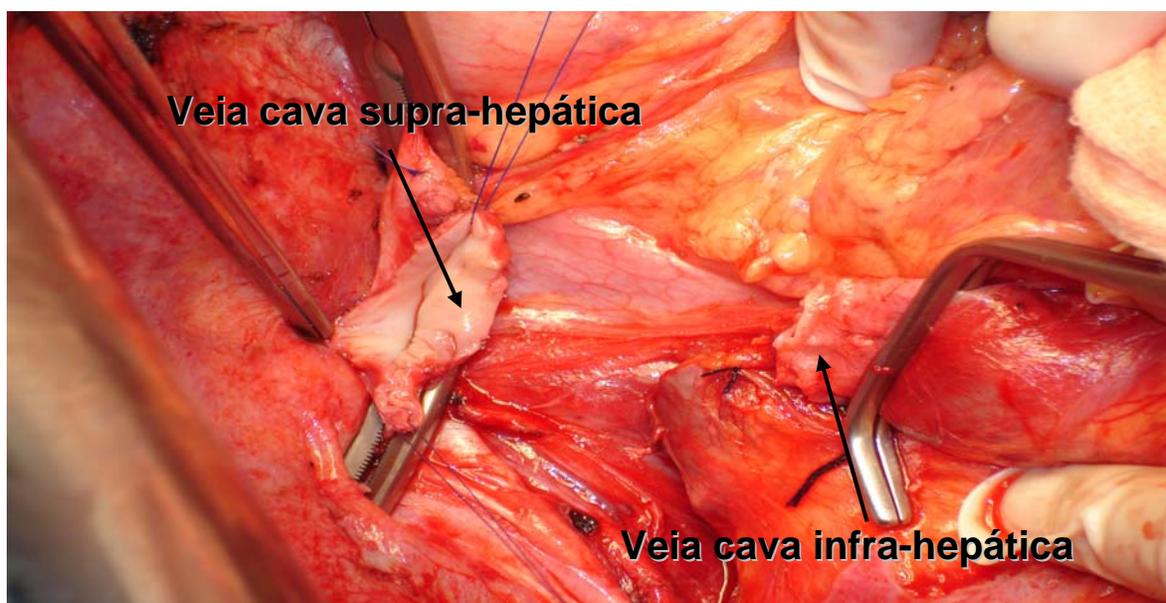


Figura 13 : Técnica clássica com remoção da veia cava retro-hepática

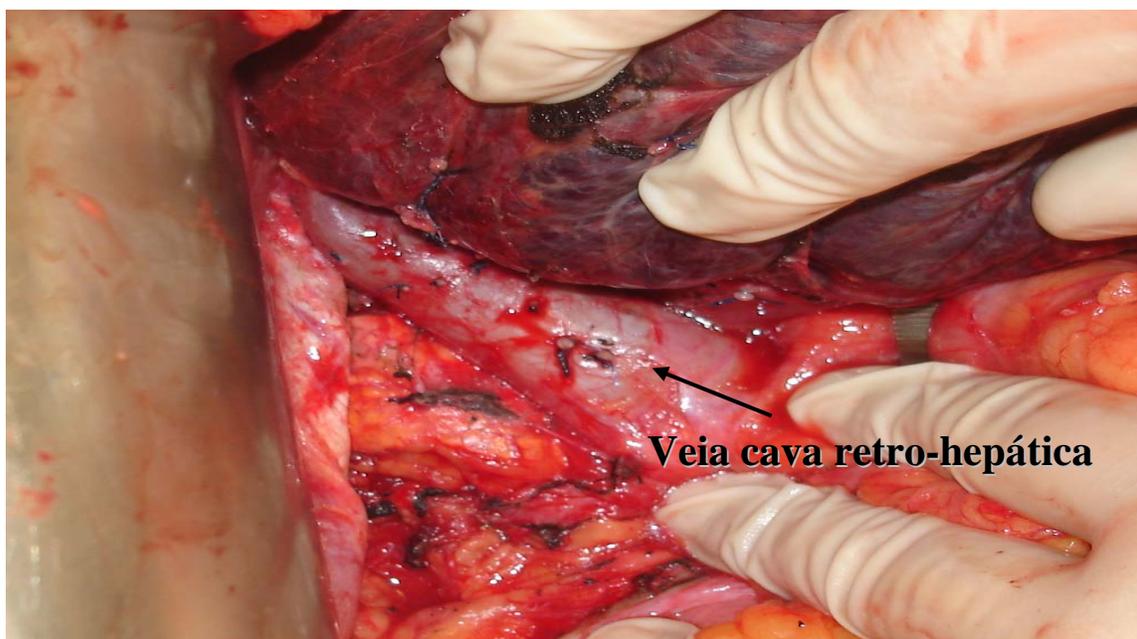


Figura 14 : Dissecção da veia cava retro-hepática - técnica piggyback

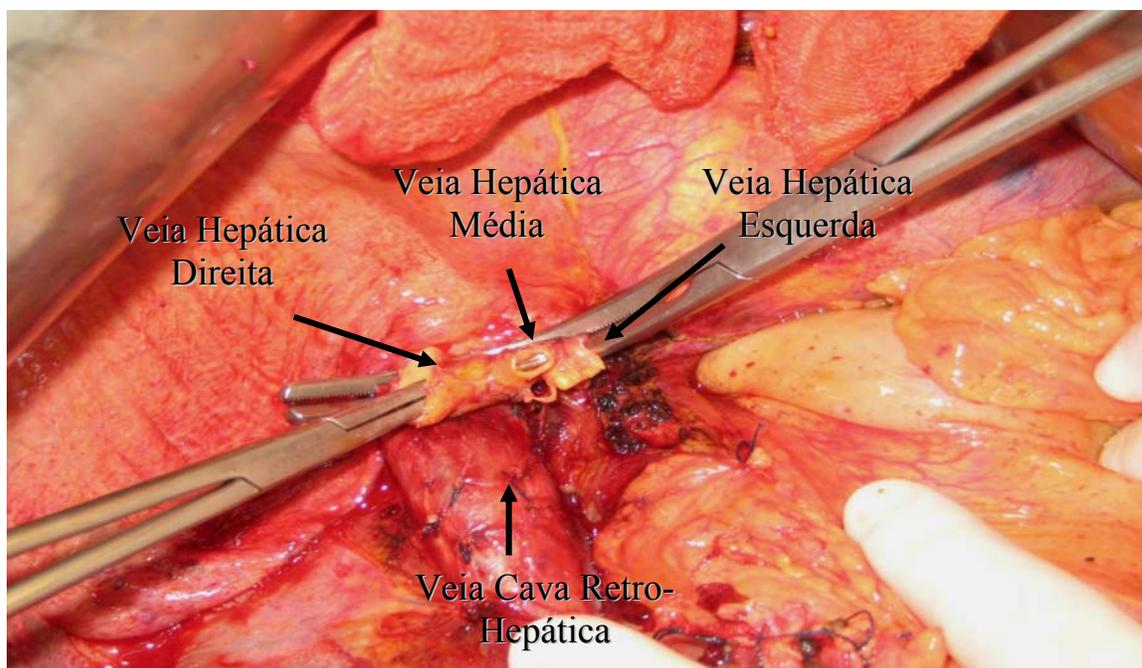


Figura 15 : Veia cava retro-hepática preservada - técnica piggyback.

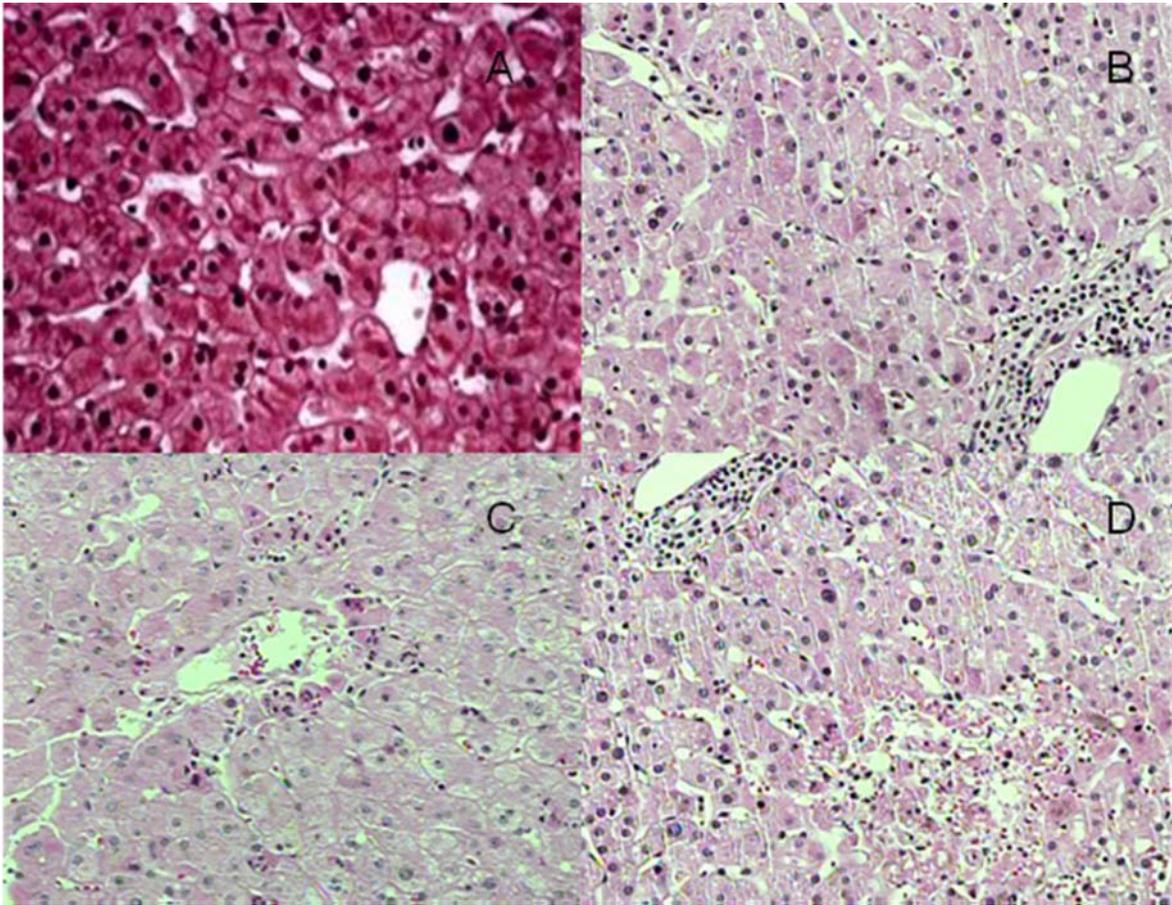


Figura 16 : Micrografia da graduação da lesão de isquemia/reperfusão. Fígado com aumento de 200X corado com hematoxilina-eosina. O protocolo que considerou as lesões hepáticas gerais (degeneração hidrópica, diferentes tipos de necrose hepatocelular e inflamação) A – fígado normal, B - discreta (acometimento de até 50% dos hepatócitos), C - moderada (acometimento de 50% a 75% dos hepatócitos) e D - acentuada (acometimento de mais de 75% dos hepatócitos).^(36,37)

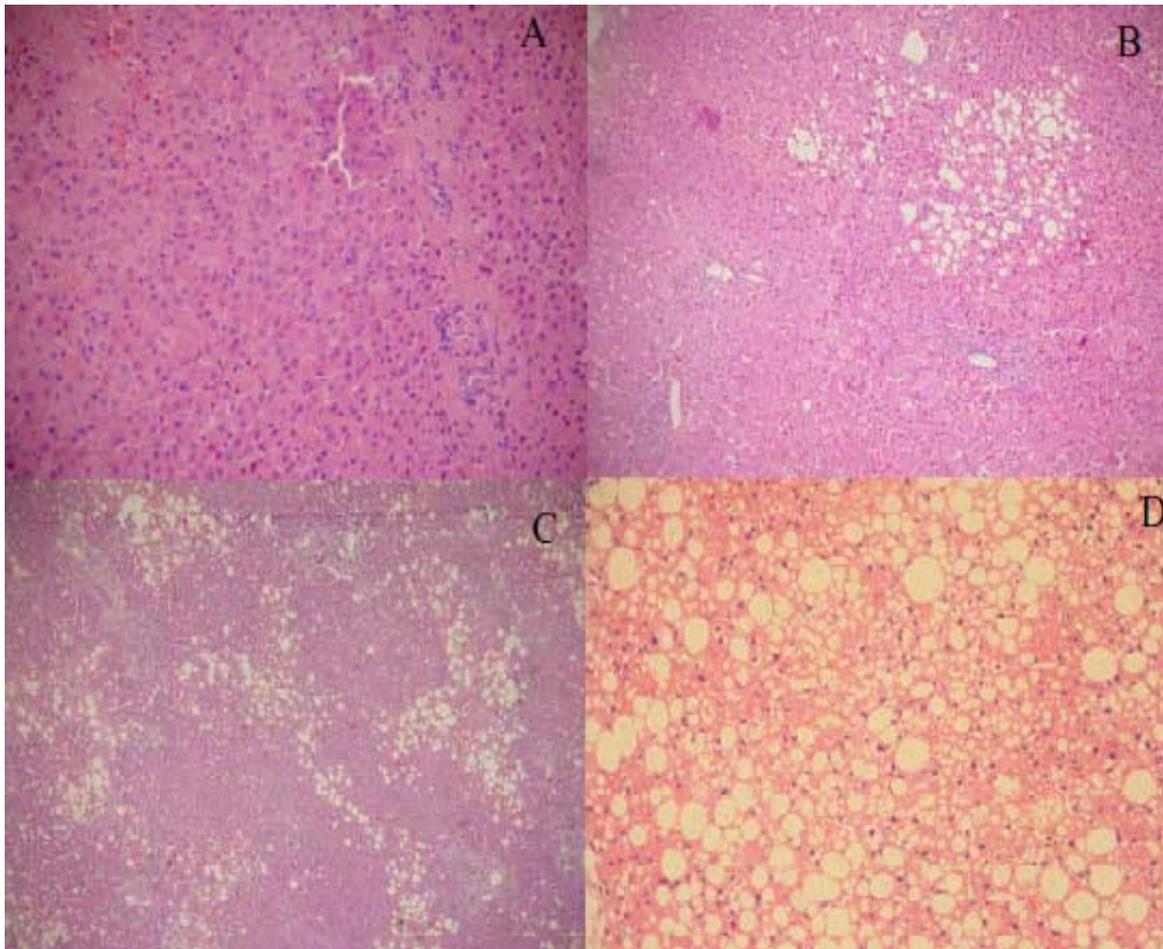


Figura 17 – Micrografia da graduação da esteatose. Fígado com aumento de 200X corado com hematoxilina-eosina. A - ausente, B - leve (acometimento de até 30% dos hepatócitos), C - moderada (de 30 a 60% dos hepatócitos) e D - grave (acima de 60%).⁽³⁸⁾

7.3 Protocolo de acompanhamento no pós-transplante

O paciente transplantado de fígado foi encaminhado para a unidade de terapia intensiva (UTI) onde permaneceu até ficar estável para ser encaminhado a enfermaria ou óbito. Recebeu antibiótico-profilaxia com ampicilina-sulbactam (Unasyn[®]) na dose de 3,0g de 6/6/h e cefotazidima (Fortaz[®]) 1g de 8/8h por via endovenosa por 72 horas. Após o início do peristaltismo intestinal, foi administrado por via oral profilaxia para monilíase oral e esofágica com nistatina na dose de 10 ml 6/6h e profilaxia para pneumocistose com sulfametoxazol + trimetropin (Bactrim[®]) um comprimido em dias alternados. Estas profilaxias foram mantidas até o 3^o mês de pós-operatório. Utilizamos como protetor da mucosa gástrica a ranitidina na dose de 50mg por via endovenosa 8/8h e após introdução da dieta 150mg por via oral de 12/12h.

Utilizamos a terapia tríplice de drogas imunossupressoras como rotina: um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), um inibidor da síntese de purinas e pirimidinas (azatioprina ou micofenolato mofetil ou micofenolato sódico) e um corticosteróide.

Iniciamos com 100mg de hidrocortizona por via endovenosa de 12/12 h até o início do peristaltismo intestinal. Após, administramos prednisona 20mg

por via oral uma vez ao dia e realizamos a redução gradual e progressiva com retirada total no final do 3º mês de pós-transplante. Nos pacientes em que a etiologia da cirrose foi por hepatite auto-imune, a prednisona foi mantida em uso contínuo na dose de 7,5 mg por dia.

Os inibidores de calcineurina e os inibidores da síntese de purinas e pirimidinas são mantidos durante toda a vida do transplantado, salvo em caso de complicações e feitos colaterais. Não encontramos um consenso na literatura sobre qual o melhor esquema de imunossupressão.⁽¹⁴⁹⁻¹⁵⁴⁾

7.4 Tabela das enzimas hepáticas.

Na Tabela 11 estão distribuídas as enzimas hepáticas nos grupos A e B . O valor expresso corresponde ao maior nível sérico das enzimas hepáticas na primeira semana de pós-operatório.

Tabela 11: Enzimas hepáticas distribuídas por grupo

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>valor p</i>
<i>AST</i> U/L	3707 (305-19063)	3382 (121-16210)	0,71
<i>ALT</i> U/L	1735 (159-7370)	1764 (139-12822)	0,94

AST = transaminase glutâmico oxaloacética; *ALT* = transaminase glutâmico pirúvica. Os valores são expressos pela média (menor valor obtido - maior valor obtido). Valores considerados normais: *AST* até 30 U/L e *ALT* até 40 U/L.

7.5 Variáveis preditoras de sobrevida do enxerto e receptor

Analizamos nossos dados aplicando os fatores preditores e menor sobrevida do receptor publicada por Bussutil *et al.* (2005)⁽⁷⁷⁾

Observamos que dias de UTI do doador, tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente tiveram frequência elevada nos grupos A e B e a urgência apresentou uma frequência elevada no grupo B.

Tabela 12: Variáveis preditoras de sobrevida do enxerto e do receptor no artigo de Bussutil *et al.* (2005)⁽⁷⁷⁾ e nos grupos A e B.

Dados de Bussutil <i>et al.</i> (2005) ⁽⁷⁷⁾				Nosso Trabalho	
Variável	Nível	FPE	Mortalidade	Grupo A	Grupo B
idade doador (anos)	> 55	1,2 (0,2)	1,3 (0,07)	4 (12%)	6 (16%)
UTI doador (dias)	> 05	1,3 (0,03)	1,50 (0,002)	16 (45%)	12 (33%)
TIF (horas)	> 10	1,2 (0,08)	1,4 (0,006)	12 (33%)	11 (30%)
TIQ (minutos)	> 40	1,8 (<0,0001)	1,7 (0,001)	33 (92%)	32 (89%)
Idade receptor (anos)	> 55	1,5 (0,008)	1,5 (0,008)	12 (33%)	5 (14%)
Urgência	sim/não	1,3 (0,008)	1,5 (0,0006)	3 (8%)	7 (20%)

UTI= dias de UTI do doador; TIF= tempo de isquemia fria; TIQ= tempo de isquemia quente; Urgência = casos de hepatite fulminante e retransplante agudo; FPE = falência primária do enxerto; Mortalidade = mortalidade do receptor. FPE e Mortalidade são expressas em *hazard ratio* (valor *p*). Nos grupos A e B os valores são expressos em frequência (percentual).

8. ANEXOS

8.1 Ficha do doador

8.2 Aprovação do comitê de ética em pesquisa



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

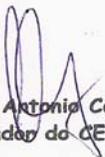
Parecer n.º 098/2006

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º 3183/2006 sob a responsabilidade de William José Duca, com o título "Estudo comparativo entre as soluções de prevenção ViaApan® e Celsior®, utilizadas em transplante de fígado com doador cadáver", está de acordo com a Resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 15 de maio de 2006.


Prof. Dr. Antonio Carlos Pires
Coordenador do CEP/FAMERP

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. CASUÍSTICA E MÉTODO	10
2.1 Casuística	11
2.2 Técnica de preservação do enxerto	12
2.3 Lavagem do enxerto	13
2.4 Custos das soluções de preservação	14
2.5 Variáveis avaliadas nos grupos A e B	14
2.5.1 Características dos doadores	14
2.5.2 Características dos receptores	15
2.5.3 Dados do intra-operatório	15
2.5.4 Lesão de isquemia/reperfusão e esteatose do fígado transplantado	16
2.5.5 Falência primária do enxerto (FPE)	17
2.5.6 Disfunção primária do enxerto (DPE)	17
2.5.7 Rejeição celular aguda	18
2.5.8 Complicações da via biliar	18
2.5.9 Complicações da artéria hepática	19
2.5.10 Retransplante	20
2.5.11 Sobrevivência do receptor no primeiro ano de pós-transplante	20
2.6 Análise estatística	21
2.7 Aprovação do comitê de ética em pesquisa	21
2.8 Termo de consentimento	22
3. RESULTADOS	23
3.1 Casuística	24
3.2 Técnica de preservação do enxerto	24
3.3 Lavagem do enxerto	24
3.4 Custos das soluções de preservação	24
3.5 Características dos doadores	25
3.6 Características dos receptores	26
3.7 Dados do período intra-operatório	27
3.8 Lesão de isquemia/reperfusão e esteatose do fígado transplantado	29
3.9 Falência primária e disfunção primária do enxerto	31
3.10 Rejeição celular aguda	31
3.11 Complicações da via biliar	33
3.12 Complicações da artéria hepática	33
3.13 Retransplante	34

3.14 Sobrevivência do receptor no primeiro ano de pós-transplante.	35
4. DISCUSSÃO	37
4.1 Técnica de preservação e lavagem do enxerto	38
4.1.1 Técnica de preservação	38
4.1.2 Lavagem do enxerto	41
4.2 Custos das soluções de preservação	42
4.3 Características dos grupos A e B	43
4.3.1 Doadores	43
4.3.2 Receptores	44
4.3.3 Intra-operatório	44
4.3.4 Lesão de isquemia/reperfusão	48
4.3.5 Esteatose	50
4.4 Resultado do transplante de fígado nos grupos A e B	50
4.4.1 Falência primária e disfunção primária	50
4.4.2 Rejeição	53
4.4.3 Complicações da via biliar	54
4.4.4 Complicações da artéria hepática	56
4.4.5 Retransplante	58
4.4.6 Sobrevivência	59
4.5 Considerações finais	61
5. CONCLUSÃO	65
6. REFERÊNCIAS	67
7. APÊNDICES	86
7.1 Composição das soluções de preservação	87
7.2 Técnica cirúrgica do transplante de fígado	88
7.2.1 Técnica cirúrgica no doador	88
7.2.2 Técnica cirúrgica no enxerto	91
7.2.3 Técnica cirúrgica no receptor	92
7.3 Protocolo de acompanhamento no pós-transplante	99
7.4 Tabela das enzimas hepáticas	100
7.5 Variáveis preditoras de sobrevida do enxerto e receptor	101
8. ANEXOS	102
8.1 Ficha do doador	103
8.2 Aprovação do comitê de ética em pesquisa	104



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SISTEMA ESTADUAL DE TRANSPLANTES

Home Page: <http://www.saude.sp.gov.br>e-mail: ctrans@saude.sp.gov.br

INFORMAÇÕES SOBRE O DOADOR DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

RGCT: _____

Data : _____ Hora : _____ O.P.O.: _____ Contato: _____
 Telefone: _____ Ramal: _____ Telefone: _____ Ramal: _____
 Nome: _____ Tipo Sangüíneo A B O AB
 Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Peso: _____ Kg Altura: _____ cm

Causa da Morte Encefálica: _____

História e evolução clínica (incluir doenças auto-imunes, neoplasias, aneurismas, AVCs, IAMs, etc.) _____

Antecedentes: Diabetes no doador: Sim Não Ignorado Parentes de 1º grau: Sim Não Ignorado
 HAS DPOC Drogas Outros _____
 PCR _____ min. Dias de UTI _____ Intubado há: _____ dias Perímetro Torácico: _____ cm
 PA: _____ X _____ mmHg PAM _____ mmHg

Recebeu Sangue ou Hemoderivados: Não Sim Especificar: _____

Diurese em 24 hs. _____ ml Diurese: _____ ml/Kg/hora

Drogas Vasoativas: Dopamina Dobutamina Noradrenalina
 Sim Não _____ mcg/Kg/min _____ mcg/Kg/min _____ mcg/Kg/min

Infecção: Sim Não Local: _____

Antibiótico 1: _____ Antibiótico 2: _____ Antibiótico 3: _____
 _____ dia (s) _____ dia (s) _____ dia (s)

Hemocultura positiva: Sim Não Germe isolado: _____

Data		Data		RX Tórax:
Hemoglobina		TGO		
Hematócrito		TGP		
Leucócitos		Fos. Alcalina		
Plaquetas		Gama GT		ECG:
Uréia		Bil. Total		
Creatinina		Bil. Direta		
Na (Sódio)		FiO2		ECO:
K (Potássio)		PH		
Glicemia		PO2		
CPK		PCO2		Cateterismo:
CK – MB		Sat. O2		
Amilase				

Sorologia	Resultado	Sorologia	Resultado
Chagas	IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/>	HIV	
Anti-HCV		HTLV I/II	
HBs - Ag		Toxoplasmose	IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/>
Anti - HBs		Citomegalovírus	IgM <input type="checkbox"/> IgG <input type="checkbox"/>
Anti - HBc		VDRL	

Órgãos e tecidos doados: Coração Pumão Fígado Pâncreas Rim Intestino
 Valvas Cardíacas Pele Vasos Osso Músculo Tendão Córnea

Responsável pelas informações: _____

Data: _____

Assinatura: _____