

Fábio Scalet Soeiro

Transplante hepático – comparação entre as técnicas convencional sem *bypass* venovenoso e com preservação da veia cava inferior (*piggyback*) em pacientes sob anestesia venosa total

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz

Botucatu – SP

2010

Dedico este trabalho

*Aos meus pais Miguel (in memoriam) e Ester, pelo amor, dedicação
e por serem o exemplo pelo qual norteio minha vida.*

*À minha esposa Laura, pelo amor, incentivo, paciência e pela
presença constante em todos os momentos importantes de minha vida.*

*Aos meus filhos Pedro e Beatriz, cujo amor e carinho sempre me
trouxeram forças para nunca desistir.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz, modelo de caráter, sucesso acadêmico e profissional, meu respeito, admiração e profunda gratidão pela orientação nesta jornada.

Ao Prof. Dr. João Lopes Vieira (in memoriam), pelas oportunidades, orientações, incentivo e confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. Ben-Hur Ferraz Neto, exemplo de competência, homem de visão, pela sua grande capacidade de trabalho e confiança em mim depositada.

Aos amigos, Dr. Rogério Carballo Afonso, Dr. Marcelo Bruno Rezende, Dr. Sérgio Paiva Meira Filho, Dr. Renato Hidalgo, Dra. Maria Paula Zurstrassen, Enfermeiro Tadeu Thomé, Enfermeira Luciana Carvalho, exímios profissionais, pelo convívio, amizade e colaboração profissional.

Aos professores do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela oportunidade da convivência proveitosa para o meu aprendizado e pelo grande auxílio no meu crescimento científico.

À Profa. Dra. Lídia Raquel de Carvalho do Departamento de Estatística do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, meu agradecimento pelo auxílio na análise estatística e ensinamentos.

Ao Dr. Cássio Neves Ferreira, sócio e amigo, que sempre colaborou, possibilitando minha frequência no programa de pós-graduação.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Sra. Joana, Sra. Sônia e Sra. Neli, pela amizade e atenção que sempre me dispensaram.

À diretoria da Unimed de Sorocaba e do Hospital Unimed de Sorocaba, pela anuência para a realização dos transplantes.

.

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1</i>	<i>Técnica convencional clássica sem bypass venovenoso.....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 2</i>	<i>Técnica piggyback, com anastomose cavo-cava latero-lateral.....</i>	<i>31</i>
<i>Figura 3</i>	<i>Técnica piggyback com anastomose cavo-cava latero-lateral com detalhe mostrando o pinçamento parcial do fluxo pela veia cava.</i>	<i>32</i>
<i>Figura 4</i>	<i>Imagem intra-operatória da técnica piggyback..</i>	<i>32</i>
<i>Figura 5</i>	<i>Método utilizado para converter os custos dos transplantes de fígado em dólares americanos comparáveis com os valores internacionais</i>	<i>53</i>
<i>Figura 6</i>	<i>Média e desvio padrão dos valores de duração das isquemias fria e quente nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>60</i>
<i>Figura 7</i>	<i>Proporção de pacientes segundo o sexo nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>64</i>
<i>Figura 8</i>	<i>Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de Child-Pugh nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 9</i>	<i>Box Plot dos valores do escore MELD dos pacientes nos grupos convencional e piggyback.</i>	<i>66</i>
<i>Figura 10</i>	<i>Média e desvio padrão dos valores da pressão arterial média em cada momento nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>67</i>
<i>Figura 11</i>	<i>Média e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.</i>	<i>69</i>

<i>Figura 12 Média e desvio padrão dos valores da pressão venosa central nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>71</i>
<i>Figura 13 Média e desvio padrão dos valores da pressão média de artéria pulmonar nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>73</i>
<i>Figura 14 Média e desvio padrão dos valores da pressão média de artéria pulmonar ocluída nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>74</i>
<i>Figura 15 Média e desvio padrão dos valores do débito cardíaco nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>75</i>
<i>Figura 16 Média e desvio padrão dos volumes de infusão de cristalóides e colóides no intraoperatório nos grupos convencionale piggyback</i>	<i>76</i>
<i>Figura 17 - Média e desvio padrão dos valores do débito urinário do início da cirurgia até a reperfusão do enxerto e após a reperfusão do enxerto até o final da cirurgia nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>77</i>
<i>Figura 18 Método de Kaplan-Meier (p=0,95) - Sobrevida do enxerto em anos nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>92</i>
<i>Figura 19 Sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>93</i>

LISTA DE QUADROS

<i>Quadro A</i>	<i>Doadores –grupo C. Variáveis antropométricas, uso de fármacos vasoativos, tempos de isquemia fria e quente e causa da morte.</i>	<i>180</i>
<i>Quadro B</i>	<i>Doadores –grupo PB. Variáveis antropométricas, uso de fármacos vasoativos, tempos de isquemia fria e quente e causa da morte.</i>	<i>181</i>
<i>Quadro C</i>	<i>Doadores –grupo C. Valores dos exames laboratoriais....</i>	<i>182</i>
<i>Quadro D</i>	<i>Doadores –grupo PB. Valores dos exames laboratoriais..</i>	<i>183</i>
<i>Quadro E</i>	<i>Receptor – grupo C. Data do transplante, idade, altura, sexo, peso, uréia e creatinina no pré operatório, diagnóstico da doença do fígado, MELD e Child-Pugh....</i>	<i>184</i>
<i>Quadro F</i>	<i>Receptor – grupo PB. Data do transplante, idade, altura, sexo, peso, uréia e creatinina no pré operatório, diagnóstico da doença hepática, MELD e Child-Pugh</i>	<i>185</i>
<i>Quadro G</i>	<i>Intraoperatório - grupo C. Valores da pressão arterial média nos momentos estudados</i>	<i>186</i>
<i>Quadro H</i>	<i>Intraoperatório - grupo PB. Valores da pressão arterial média nos momentos estudados</i>	<i>187</i>
<i>Quadro I</i>	<i>Intraoperatório - grupo C. Valores da frequência cardíaca nos momentos estudados.....</i>	<i>188</i>
<i>Quadro J</i>	<i>Intraoperatório - grupo PB. Valores da frequência cardíaca nos momentos estudados.....</i>	<i>189</i>
<i>Quadro K</i>	<i>Intraoperatório - grupo C. Valores da pressão venosa central nos momentos estudados.....</i>	<i>190</i>

<i>Quadro L</i>	<i>Intraoperatório - grupo PB. Valores da pressão venosa central nos momentos estudados.....</i>	<i>191</i>
<i>Quadro M</i>	<i>Intraoperatório - grupo C. Valores da pressão média de artéria pulmonar nos momentos estudados.....</i>	<i>192</i>
<i>Quadro N</i>	<i>Intraoperatório - grupo PB. Valores da pressão média de artéria pulmonar nos momentos estudados</i>	<i>193</i>
<i>Quadro O</i>	<i>Intraoperatório - grupo C. Valores da pressão média de artéria pulmonar ocluída nos momentos estudados.</i>	<i>194</i>
<i>Quadro P</i>	<i>Intraoperatório - grupo PB. Valores da pressão média de artéria pulmonar ocluída nos momentos estudados.....</i>	<i>195</i>
<i>Quadro Q</i>	<i>Intraoperatório - grupo C. Valores do débito cardíaco nos momentos estudados.....</i>	<i>196</i>
<i>Quadro R</i>	<i>Intraoperatório - grupo PB. Valores do débito cardíaco nos momentos estudados.....</i>	<i>197</i>
<i>Quadro S</i>	<i>Intraoperatório - grupo C. Duração de cirurgia e anestesia, débito urinário e temperatura central.</i>	<i>198</i>
<i>Quadro T</i>	<i>Intraoperatório - grupo PB. Duração de cirurgia e anestesia, débito urinário e temperatura central.</i>	<i>199</i>
<i>Quadro U</i>	<i>Intraoperatório – grupo C. Local da desintubação traqueal, consumo de anestésicos e intervalo de tempo até a reperfusão e após reperfusão.....</i>	<i>200</i>
<i>Quadro V</i>	<i>Intraoperatório – grupo PB – local da desintubação traqueal, consumo de anestésicos e intervalo de tempo até a reperfusão e após reperfusão</i>	<i>201</i>
<i>Quadro W</i>	<i>Pós-operatório - grupo C. Valores da uréia plasmática ...</i>	<i>202</i>
<i>Quadro X</i>	<i>Pós-operatório grupo PB. Valores de uréia plasmática...</i>	<i>203</i>
<i>Quadro Y</i>	<i>Pós-operatório - grupo C. Valores de creatinina plasmática</i>	<i>204</i>

<i>Quadro Z</i>	<i>Pós-operatório - grupo PB. Valores da creatinina plasmática</i>	<i>205</i>
<i>Quadro AA</i>	<i>Pós-operatório - grupo C. Valores do tempo de protrombina (s)</i>	<i>206</i>
<i>Quadro BB</i>	<i>Pós-operatório (PO) - grupo PB – Valores do tempo de protrombina (s).....</i>	<i>207</i>
<i>Quadro CC</i>	<i>Pós-operatório - grupo C. Valores de RNI.....</i>	<i>208</i>
<i>Quadro DD</i>	<i>Pós-operatório - grupo PB . Valores de RNI</i>	<i>209</i>
<i>Quadro EE</i>	<i>Pós-operatório - grupo C. Valores da aspartatoaminotransferase (AST).</i>	<i>210</i>
<i>Quadro FF</i>	<i>Pós-operatório - grupo PB. Valores de aspartatoaminotransferase (AST).</i>	<i>211</i>
<i>Quadro GG</i>	<i>Pós-operatório - grupo C. Valores de alaninaminotransferase (ALT).....</i>	<i>212</i>
<i>Quadro HH</i>	<i>Pós-operatório grupo PB. Valores de alaninaminotransferase (ALT).....</i>	<i>213</i>
<i>Quadro II</i>	<i>Pós-operatório - grupo C. Valores de fosfatase alcalina.....</i>	<i>214</i>
<i>Quadro JJ</i>	<i>Pós-operatório - grupo PB. Valores da fosfatase alcalina.....</i>	<i>215</i>
<i>Quadro KK</i>	<i>Pós-operatório - grupo C – Valores de bilirrubinas totais.....</i>	<i>216</i>
<i>Quadro LL</i>	<i>Pós-operatório - grupo PB – Valores de bilirrubinas totais (BT).....</i>	<i>217</i>
<i>Quadro MM</i>	<i>Grupo C. Hemocomponentes utilizados</i>	<i>218</i>
<i>Quadro NN</i>	<i>Grupo PB. Hemocomponentes utilizados.....</i>	<i>219</i>
<i>Quadro OO</i>	<i>Grupo C - líquidos infundidos no intraoperatório</i>	<i>220</i>
<i>Quadro PP</i>	<i>Grupo PB - líquidos infundidos no intraoperatório</i>	<i>221</i>

<i>Quadro QQ Pós-operatório – complicações renais, permanência na UTI, permanência internado e custos</i>	<i>222</i>
---	------------

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 Classificação de Child-Pugh</i>	<i>33</i>
<i>Tabela 2 Algoritmo para doença hepática terminal - MELD.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 3 Composição dos cristalóides e colóides utilizados nos transplantes hepáticos</i>	<i>43</i>
<i>Tabela 4 Distribuição e proporção por faixa etária dos doadores nos grupos convencional (C) e piggyback (PB).....</i>	<i>57</i>
<i>Tabela 5 Média e desvio-padrão dos valores das variáveis antropométricas dos doadores nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>57</i>
<i>Tabela 6 Média e desvio-padrão dos valores dos exames laboratoriais dos doadores nos grupos convencional e piggyback.</i>	<i>58</i>
<i>Tabela 7 Distribuição e proporção dos doadores nos grupos convencional e piggyback, de acordo com a taxa de infusão de fármacos vasoativos.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 8 Causas de óbitos nos doadores dos grupos convencional e piggyback, com indicação do número e proporção.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 9 Número e proporção de enxertos com duração de isquemia fria maior e menor que 12 horas nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>60</i>
<i>Tabela 10 Causas, número e proporção de enxertos recusados por outras equipes transplantadoras e utilizados nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>61</i>

<i>Tabela 11</i>	<i>Proporção de pacientes inscritos e de transplantes realizados entre os anos de 2003 a 2006 e a relação entre eles, nos centros transplantadores do interior do Estado de São Paulo.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabela 12</i>	<i>Média e desvio-padrão dos valores referentes à idade, altura, peso e índice de massa corpórea dos receptores nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>64</i>
<i>Tabela 13</i>	<i>Distribuição (número e porcentagem) por faixa etária dos receptores nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>64</i>
<i>Tabela 14</i>	<i>Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de uréia e creatinina plasmáticas dos receptores nos grupos convencional e piggyback no pré-operatório.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabela 15</i>	<i>Diagnóstico etiológico da doença hepática nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabela 16</i>	<i>Média e desvio-padrão dos valores da pressão arterial média nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados,</i>	<i>68</i>
<i>Tabela 17</i>	<i>Média e desvio-padrão dos valores da frequência cardíaca nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabela 18</i>	<i>Média e desvio-padrão dos valores da pressão venosa central nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabela 19</i>	<i>Média e desvio-padrão dos valores da pressão média da artéria pulmonar nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>73</i>

<i>Tabela 20 Média e desvio-padrão dos valores de pressão de artéria pulmonar ocluída nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados.....</i>	<i>74</i>
<i>Tabela 21 Média e desvio padrão dos valores do débito cardíaco nos grupos convencional e piggyback nos momentos estudados</i>	<i>75</i>
<i>Tabela 22 Média e desvio padrão dos valores da duração da cirurgia, anestesia e fase anepática nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>76</i>
<i>Tabela 23 Mediana, mínimo e máximo, entre colchetes, dos valores dos volumes infundidos para os diferentes tipos de colóides nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>77</i>
<i>Tabela 24 Número e proporção de pacientes com desintubação traqueal na sala de operação e Unidade de Terapia Intensiva após transplante hepático nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>78</i>
<i>Tabela 25 Mediana, mínimo e máximo, entre colchetes, do consumo de hemocomponentes no intraoperatório nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>79</i>
<i>Tabela 26 Média e desvio-padrão dos valores de fármacos anestésicos utilizados durante o transplante hepático em mg e µg/kg/h referentes ao consumo de propofol e remifentanil nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>79</i>
<i>Tabela 27 Porcentagem de pacientes que necessitaram da utilização de noradrenalina no intraoperatório nos grupos convencional e piggyback</i>	<i>80</i>
<i>Tabela 28 Média e desvio padrão dos valores referentes aos intervalos de tempo entre o início da cirurgia e a reperfusão e</i>	

<i>entre a reperfusão e o término da cirurgia nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>80</i>
<i>Tabela 29 Média e desvio padrão dos valores de temperatura central nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabela 30 Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de uréia plasmática (mMol/L) nos grupos convencional e piggyback no pós-operatório</i>	<i>82</i>
<i>Tabela 31 Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de creatinina plasmática (mMol/L) nos grupos convencional e piggyback no pós-operatório.</i>	<i>83</i>
<i>Tabela 32 Número de pacientes (n) e proporção dos pacientes que apresentaram alterações dos valores de creatinina plasmática no pós-operatório e aqueles que necessitaram de hemodiálise nos grupos convencional e piggyback.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabela 33 Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores do tempo de protrombina nos grupos convencional e piggyback no pós-operatório.....</i>	<i>84</i>
<i>Tabela 34 Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de RNI nos grupos convencional e piggyback no pós-operatório.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabela 35 Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de aspartatoaminotransferase nos grupos convencional e piggyback no pós-operatório.</i>	<i>86</i>
<i>Tabela 36 Mediana, 1^o e 3^o quartis dos valores de referentes à laninaminotransferase nos grupos convencional e piggyback no pós-operatório.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabela 37 Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de fosfatase alcalina (U/L) nos grupos convencional (C) e piggyback (PB) no pós-operatório.....</i>	<i>88</i>

<i>Tabela 38 Mediana, 1^o e 3^o quartis dos valores referentes à bilirrubina total plasmática (mg/dL) nos grupos convencional (C) e piggyback (PB) no pós-operatório.....</i>	<i>89</i>
<i>Tabela 39 Mediana, mínimo e máximo, entre colchetes, do número de unidades dos hemocomponentes utilizados no pós-operatório nos grupos convencional (C) e piggyback (PB), com indicação do valor de p.....</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 40 Tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) nos grupos convencional (C) e piggyback (PB), com indicação dos valores médio, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e de p.</i>	<i>90</i>
<i>Tabela 41 Tempo de permanência hospitalar nos grupos convencional (C) e piggyback (PB), com indicação dos valores médio, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e de p.</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 42 - Sobrevida do enxerto em 1, 3 e 5 anos nos grupos convencional (C) e piggyback (PB).</i>	<i>91</i>
<i>Tabela 43 Sobrevida do receptor em 30 dias, 1 e 3 anos nos grupos convencional (C) e piggyback (PB).....</i>	<i>92</i>
<i>Tabela 44 Valores dos custos em reais dos transplantes nos grupos convencional (C) e piggyback (PB) com indicação do valor médio, desvio padrão, mínimo, máximo e valor de p.</i>	<i>93</i>
<i>Tabela 45 Custo médio por transplante hepático e corrigido pelo IGP-M em 01/07/2010 em reais, convertidos em dólares americanos e corrigidos para o PIB per capita na paridade do poder de compra (PPC) dos países da OECD*.</i>	<i>94</i>
<i>Tabela 46 Proporção dos doadores distribuídos por faixa etária nesse estudo nos grupos convencional (C) e piggyback (PB), na Associação Brasileira de transplantes de órgãos (ABTO),</i>	

<i>no ano de 2009, no Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) em 2007 e no European Liver Transplant Register (ELTR) em 2008.</i>	<i>97</i>
<i>Tabela 47 Proporção das causas de óbito dos doadores dos grupos convencional (C), piggyback (PB), da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) no ano de 2009 e Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) no ano de 2008.</i>	<i>102</i>
<i>Tabela 48 Revisão da literatura com autor, ano, nº de pacientes estudados (n) e tempos de isquemia fria e quente pelas técnicas convencional (C) e piggyback (PB).....</i>	<i>105</i>
<i>Tabela 49 Risco estimado da transmissão de doença maligna do doador ao receptor de acordo com o tipo de doença e recomendações a respeito do uso dos órgãos (Durand et al., 2008).....</i>	<i>111</i>
<i>Tabela 50 Critérios de seleção para doadores que apresentaram parada cardíaca (Durand et al., 2008).....</i>	<i>111</i>
<i>Tabela 51 Revisão da utilização de hemocomponentes em pacientes submetidos ao transplante hepático.....</i>	<i>135</i>
<i>Tabela 52 –Revisão da literatura com indicação dos autores, ano do estudo e número de pacientes do estudo (n) e respectivas taxas da sobrevida dos pacientes em um, três e cinco anos de pacientes submetidos ao transplante de fígado.....</i>	<i>149</i>
<i>Tabela 53 Sobrevida em um, três e cinco anos nos grupos convencional (C) e piggyback (PB), na grande São Paulo (Regional I), no interior de São Paulo (Regional II) e no Estado de São Paulo.....</i>	<i>150</i>

Tabela 54– Custos dos transplantes hepáticos corrigidos pelo IGP-M em 01/07/2010 e ajustado pelo PIB per capita na paridade do poder de compra (PPC) e comparados com os valores encontrados no estudo de van de Hilst et al.(2009). 153

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
µg/kg	Microgramas por quilo
µg/kg/min	Microgramas por quilo por minuto
µmol/L	Micromol por litro
ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartatoaminotransferase
BP	Com <i>bypass</i> venovenoso
BT	Bilirrubinas totais
C	Convencional
CH	Concentrado de hemácias
Cr	Creatinina
Crio	Crioprecipitado
Da	Dalton
DC	Débito cardíaco
DCr	Depuração de creatinina
ELTR	<i>European Liver Transplant Register</i>
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
GGT	Glutamiltranspeptidase
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
g/dL	Gramas por decilitro
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IGP-M	Índice geral de preços do mercado

IRA	Insuficiência renal aguda
L/min	Litros por minuto
MELD	<i>Model end-stage liver disease</i>
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mg/dL	Miligramas por decilitros
mL/kg/h	Mililitros por quilo por hora
mm Hg	Milímetros de mercúrio
mMol/L	Milimol por litro
n	Número de casos
NBP	Sem <i>bypass</i> venovenoso
NTA	Necrose tubular aguda
OECD	<i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
OPTN	<i>Organ Procurement Transplantation Network</i>
p	Nível de significância
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue
PAP	Pressão média de artéria pulmonar
PAPO	Pressão da artéria pulmonar ocluída
PB	<i>Piggyback</i>
P _{ET} CO ₂	Pressão expirada de dióxido de carbono
PFC	Plasma fresco congelado
PIB	Produto interno bruto
PPC	Paridade de poder de compra
PVC	Pressão venosa central
R\$	Reais
t	Teste t de Student
TOF	Transplante ortotópico de fígado
UI/L	Unidade internacional por litro

Ur	Uréia
US\$	Dólar americano
UTI	Unidade de terapia intensiva
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

χ^2	Qui-quadrado
$>$	Maior
$<$	Menor
\geq	Maior ou igual
\leq	Menor ou igual
$+$	Mais
$-$	Menos
\pm	Mais ou menos
μ	Mi
β	Beta
α	Alfa
®	Marca registrada
$\%$	Por cento

RESUMO

O objetivo do estudo foi analisar a experiência de um único centro com duas técnicas de transplante de fígado (TOF), convencional (C) e *piggyback* (PB), e comparar o intra e pós-operatórios, o custo financeiro e a sobrevivência do receptor e enxerto. Uma série consecutiva (2003-2006) de 60 TOF em adultos foi analisada, sendo 29 no grupo PB e 31 no grupo C. Não houve diferença entre o perfil dos doadores dos grupos C e PB, mas 73% dos enxertos foram provenientes de doadores com fígados “marginais”. Todos os pacientes foram submetidos à anestesia venosa total com propofol, remifentanil e cisatracúrio. A sobrevivência dos enxertos foi semelhante nos grupos em um, três e cinco anos ($p > 0,05$). No grupo C, foram realizados 4 retransplantes e nenhum no grupo PB. A evolução da função renal e hepática no pós-operatório foi semelhante, exceto no 1º e 5º dia do pós-operatório, quando os valores da creatinina plasmática foram maiores no grupo C ($p < 0,05$). A partir da fase anepática até o término da cirurgia, a pressão venosa central foi menor e a frequência cardíaca maior no grupo C ($p < 0,05$). A pressão de artéria pulmonar foi menor na fase anepática no grupo C ($p < 0,05$). Não houve diferença de débito cardíaco e pressão de artéria pulmonar ocluída entre os grupos ($p > 0,05$). O tempo de cirurgia, anestesia e fase anepática foi maior no grupo PB ($p < 0,05$), mas não o tempo de isquemia fria e quente ($p > 0,05$). Houve maior utilização de concentrado de hemácias no grupo PB durante o intraoperatório ($p < 0,05$). A maioria dos pacientes, nos dois grupos, teve desintubação traqueal na sala de operação. Não houve diferença entre os grupos no tempo de permanência no hospital e na UTI e nos custos ($p > 0,05$). Concluímos que, no período intraoperatório, a técnica *piggyback*, em relação à técnica convencional, tem menor alteração hemodinâmica, maior duração e utiliza mais concentrados de hemácias e, no período pós-operatório, a evolução clínica, a sobrevivência dos pacientes e enxertos e os custos financeiros dos transplantes são semelhantes.

ABSTRACT

The aim of this study was to analysis a single center's experience of two techniques of orthotopic liver transplantation (OLT), conventional (C) and piggyback (PB), regarding intra and postoperative characteristics, costs, graft and patient survival. A consecutive series (2003–2006) of 60 adults submitted to OLT were analyzed. Twenty nine patients had PB and 31 patients had C OLT. There were no differences between groups according to the donors profile, but 73% performed transplants using grafts from marginal donors. All patients received total intravenous anesthesia with propofol, remifentanil and cisatracurium. The 1, 2 and 3-yr patient and graft survival were the same ($p>0.05$). In C group, four retransplantations were performed and none in PB group. The postoperative liver and kidney function were not different, except on the 1^o and 5^o postoperative day that the creatinine are highest in C group ($p>0.05$). From the anhepatic phase until the end of the surgery, the venous central pressure was significantly lower and the heart rate was higher in C group ($p< 0.05$). The artery pulmonary pressure was lower in the anhepatic phase in C group ($p< 0.05$). There were no significant difference in the mean arterial pressure, cardiac output and wedge pressure. The surgery and anesthesia time were higher in PB group, but the cold and warm ischemia time weren't significantly shorter. Except from red blood cells count (RBCC) that was higher in PB group in the operative time, there were no differences between groups in operative and postoperative blood products used. The fast track was performed in the operation room in the majority of the patients. The hospitalization and ICU length stay and costs were also approximately the same. In conclusion, in the PB group on perioperative time the hemodynamic changes were lower and the surgery and anesthetic times and use of RBCC were higher than C group. In the postoperative period, the clinical evolution, patient and graft survival and the financial costs of the transplants were similar.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA.....	25
2 OBJETIVO	38
3 PACIENTES E MÉTODO	40
3.1 GRUPOS ESTUDADOS	41
3.2 ANESTESIA E CIRURGIA	42
3.3 CUIDADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	46
3.4 ATRIBUTOS ESTUDADOS	47
3.4.1 <i>Atributos para controle da homogeneidade do estudo.....</i>	<i>47</i>
3.4.2 <i>Atributos principais para atender as finalidades da pesquisa</i>	<i>497</i>
3.5 MOMENTOS ESTUDADOS.....	53
3.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS	54
4 RESULTADOS.....	55
4.1 ATRIBUTOS PARA VERIFICAÇÃO DA HOMOGENEIDADE DO ESTUDO.....	56
4.1.1 <i>Doador</i>	<i>56</i>
4.1.2 <i>Receptor</i>	<i>61</i>
4.2 ATRIBUTOS PRINCIPAIS PARA ATENDER AS FINALIDADES DA PESQUISA.....	67
4.2.1 <i>Período intraoperatório.....</i>	<i>67</i>

4.2.2	<i>Período pós-operatório</i>	81
5	DISCUSSÃO	95
5.1	ATRIBUTOS PARA CONTROLE DA HOMOGENEIDADE DO ESTUDO	96
5.1.1	<i>Doador</i>	96
5.1.2	<i>Receptor</i>	112
5.2	ATRIBUTOS PRINCIPAIS PARA ATENDER A FINALIDADE DA PESQUISA	117
5.2.1	<i>Período intraoperatório</i>	117
5.2.2	<i>Período pós-operatório</i>	141
6	CONCLUSÕES	154
7	REFERÊNCIAS	156
8	APÊNDICES	179

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA

O transplante hepático revolucionou a expectativa de vida dos pacientes com doença hepática em estágio avançado, tornando-se muitas vezes a única modalidade terapêutica efetiva para uma variedade de doenças hepáticas crônicas ou agudas irreversíveis (Starzl et al., 1982; O'Grady & Williams, 1988; Bismuth et al., 1993).

Deve-se a Welch (1955) as primeiras tentativas de transplante hepático experimental em cães. Embora a técnica de transplante hepático no homem tenha sido descrita inicialmente em 1960 (Moore et al., 1960; Starzl et al., 1960), o primeiro transplante de fígado foi realizado em 1963 na Universidade do Colorado, em Denver, por Starzl (Nawroth et al., 1985), em paciente de três anos de idade com atresia de vias biliares, que foi a óbito no perioperatório por sangramento. O primeiro transplante hepático com sucesso ocorreu em 1967 e foi realizado pela mesma equipe citada anteriormente, em criança de um ano e meio com carcinoma hepatocelular (Starzl et al., 1982). Desde então, a técnica operatória tem sido constantemente modificada e aprimorada, tendo sido necessárias quase duas décadas para que o transplante hepático se consolidasse como alternativa terapêutica cientificamente comprovada. Atualmente, na maioria dos grandes centros, são atingidas taxas anuais de sobrevivência dos enxertos e dos pacientes, segundo diferentes autores, respectivamente, de 83% e 87% (Rolles et al., 1984), 83% e 90% (Miyamoto et al., 2004), 84% e 91,3% (Amador et al., 2005), 76,8% e 83% (Stahl et al., 2008).

O Brasil entrou rapidamente na era dos transplantes de fígado. Em meados da década de 1960, no Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, serviço do professor Américo Nasser, foram realizados transplantes de fígado em cães, tanto heterópicos (Machado et al., 1967) como ortotópicos (Machado et al.,

1969). No dia 5 de agosto de 1968, realizou-se com sucesso técnico o primeiro transplante de fígado da América Latina no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em paciente com 52 anos de idade, portador de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, que sobreviveu durante sete dias, falecendo em decorrência de lesão hepática por preservação e rejeição.

O nosso país também se destacou por ter realizado o primeiro transplante de fígado intervivos no mundo, em 1988 (Raia et al., 1989). Atualmente, o número de transplantes hepáticos realizados no Brasil vem crescendo. No ano de 2007 foram realizados 1013 transplantes, em 2008, 1176, e até o terceiro trimestre de 2009, haviam sido realizados 976 transplantes hepáticos (Garcia et al., 2009b).

A técnica cirúrgica clássica para transplante hepático ortotópico envolve a ressecção da veia cava inferior retrohepática e o pinçamento da veia porta durante a hepatectomia do receptor (Figura 1) (Starzl et al., 1963; Starzl et al., 1982). A interrupção dos fluxos das veias cava inferior e porta durante a fase anepática resulta em diminuição do retorno venoso, do débito cardíaco, da pressão arterial e da perfusão de vários órgãos vitais (Figueras et al., 1993; Taura et al., 1994). Durante a dissecação das colaterais venosas pericavais, que se encontram sob alta pressão, ocorre aumento da perda sanguínea (Jones et al., 1992). A redução do retorno venoso pode cursar com instabilidade hemodinâmica mais acentuada em alguns pacientes, obrigando a infusão de grande volume de fluidos expansores da volemia (Starzl et al., 1982).

O pinçamento da veia cava inferior é particularmente mal tolerado por pacientes idosos e por aqueles com doença hepática avançada ou com falência hepática aguda (Shaw et al., 1984b). Para evitar esses problemas, um *bypass* venovenoso foi idealizado pelo grupo da Universidade de Pittsburgh, em 1985 (Shaw et al., 1984a; Griffith et al., 1985). Em estudos experimentais, o *bypass* venovenoso foi inicialmente realizado sem circulação extracorpórea, simplesmente comunicando-se, por meio de cateteres, as veias tributárias da veia

porta e as veias cavas inferior e superior (Starzl et al., 1963). A aplicação dessa técnica no transplante humano resultou em complicações graves, principalmente pela ocorrência de embolia pulmonar por trombos que se formavam dentro do circuito venoso (Khoury et al., 1987).

Para evitar as complicações embólicas, passou a ser utilizado *bypass* venovenoso com a utilização de circulação extracorpórea, à semelhança do procedimento usado em cirurgias cardíacas, porém com cânulas heparinizadas para supressão da necessidade de heparinização sistêmica do paciente, evitando-se assim as complicações hemorrágicas, por causa da insuficiência hepática e dos múltiplos defeitos da coagulação apresentado por esses pacientes (van der Hulst et al., 1989). O *bypass* permite o retorno de sangue da veia cava inferior e da veia porta para o coração durante a fase anepática, favorecendo a estabilidade hemodinâmica sem a necessidade de administração excessiva de fluídos (Shaw et al., 1985). Embora o uso de *bypass* venovenoso tenha-se tornado prática comum, importantes complicações estão relacionadas ao seu emprego, como a maior incidência de hipotermia, tromboembolismo pulmonar e acidentes de punção e canulação dos vasos, além de aumento do tempo da fase anepática. Essas complicações reforçaram a busca por alternativas técnicas a esse procedimento.

Calne & Williams (1968) descreveram a técnica de transplante de fígado com preservação da veia cava inferior, técnica essa que ficou conhecida como *piggyback* (Tzakis et al., 1989), que passou a ser utilizada principalmente em receptores pediátricos, nos quais o *bypass* venovenoso associa-se à complicações embólicas, uma vez que o fluxo no circuito venoso das crianças é menor (Stieber et al., 1989). Com a idealização da anastomose cavo-cava látero-lateral (Belghiti et al., 1992), a completa oclusão da veia cava inferior passou a ser desnecessária, mesmo durante a reconstrução caval, pois o fluxo sanguíneo pela veia cava inferior e o retorno venoso podem ser mantidos durante todo o procedimento cirúrgico (Figuras 2, 3 e 4) (Lerut et al., 1994; 1995).

Vários estudos têm apontado os benefícios conferidos pela técnica do *piggyback*. Entre eles, têm-se a maior estabilidade hemodinâmica durante o procedimento e a não necessidade de realização de dissecação retrocaval e da veia adrenal direita, com conseqüente redução de perda sanguínea retroperitoneal. Além disso, a desproporção de tamanho entre as veias cavas do doador e do receptor passou a não mais representar um problema técnico (Rolles et al., 1984; Llado et al., 2002). Outras vantagens da técnica incluem a redução do período anepático e das complicações relacionadas ao uso do *bypass* venovenoso, a menor possibilidade de lesão isquêmica renal e maior facilidade técnica para o retransplante, caso este procedimento for necessário (Mosimann & Gillet, 1995). Essa técnica não evita a ocorrência de congestão do sistema porta. Pacientes com circulação colateral insuficiente podem apresentar aumento do sangramento e edema visceral, que dificultam a implantação do enxerto (Hesse et al., 1997). Nessa situação, um *shunt* temporário pode ser usado para manutenção de estabilidade hemodinâmica e adequada pressão de perfusão renal.

Com essa nova técnica, vários centros, principalmente na Europa, passaram a utilizar o *bypass* venovenoso somente em casos selecionados.

Para a avaliação do grau da doença hepática terminal, utiliza-se a classificação de Child-Pugh (Maggi et al., 1993) e, mais recentemente, o MELD (*Model End-Stage Liver Disease*) (Ferraz-Neto et al., 2007; Kamath & Kim, 2007). A classificação de Child-Pugh representa a estratégia de se agrupar, em uma única classificação, alguns dos fatores mais significativos no paciente com cirrose, para cálculo do risco do paciente ao ser submetido ao tratamento cirúrgico, conforme mostrado na Tabela 1.

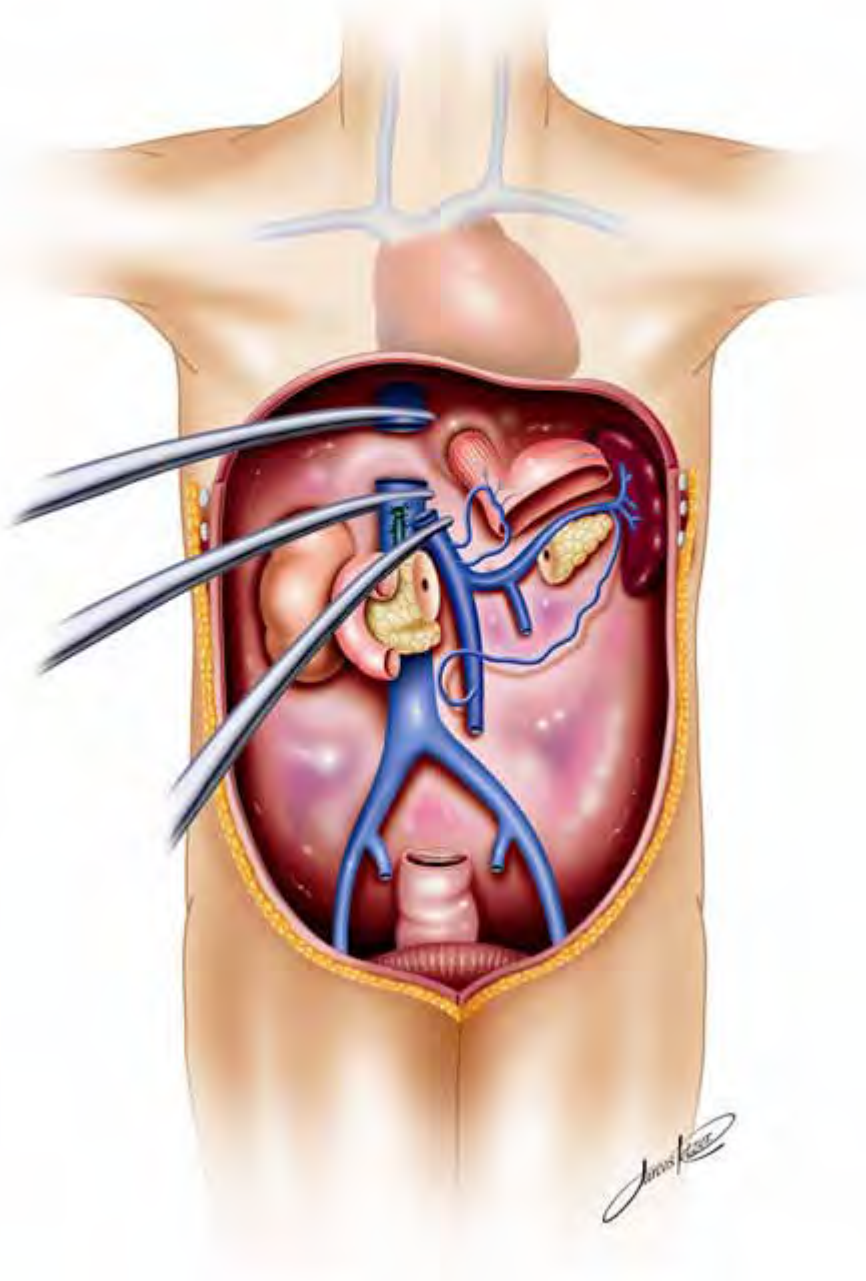


Figura 1 - Técnica convencional clássica sem *bypass* venovenoso, com pinçamento das veias porta, cava infra-e supra-hepáticas

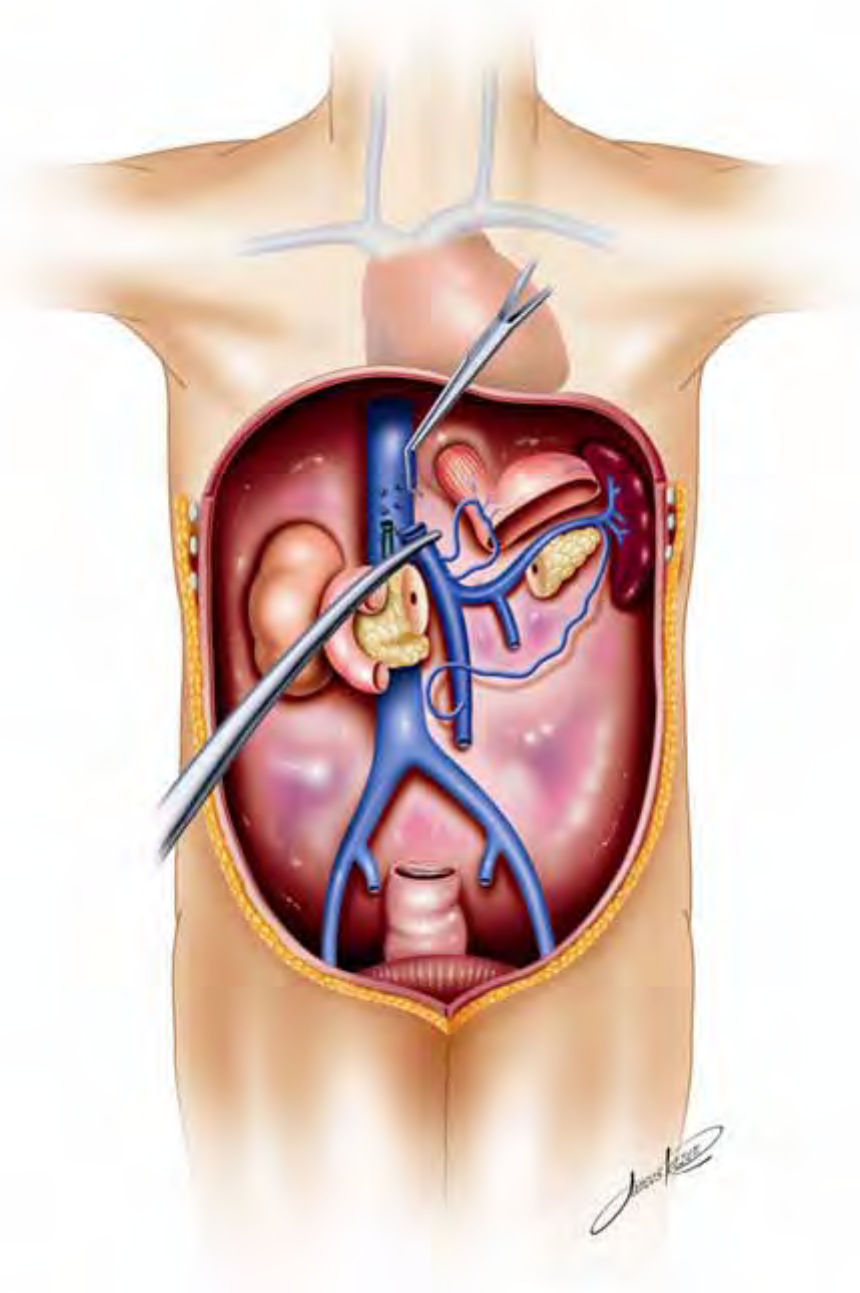


Figura 2 Técnica *piggyback*, com anastomose cavo-cava latero-lateral (Belghiti et al., 1992). A veia cava recebe pinçamento parcial, que não oclui totalmente o fluxo pela veia cava.

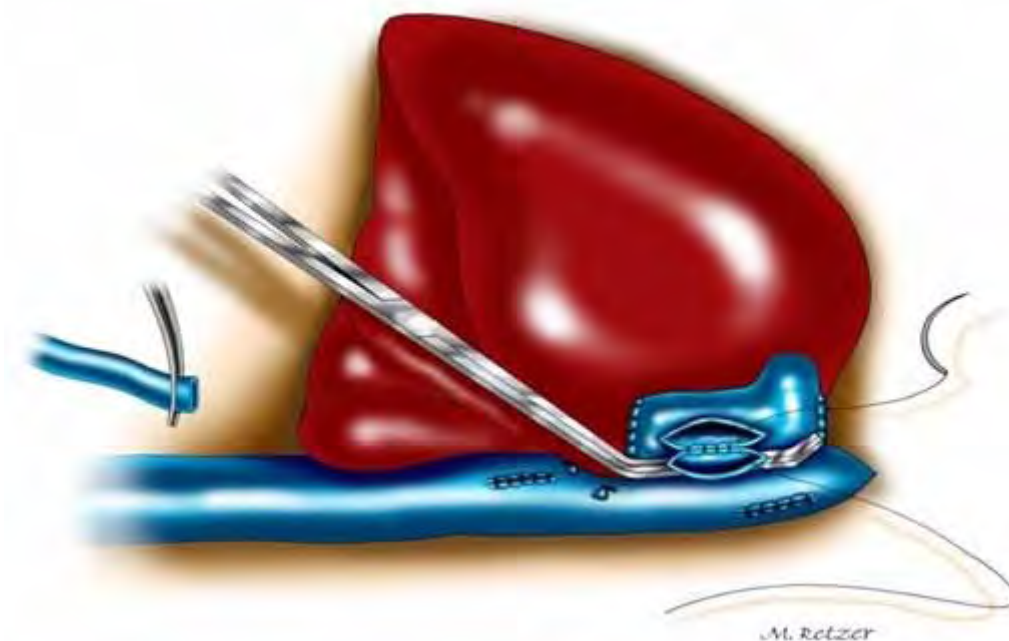


Figura 3 Técnica *piggyback* com anastomose cavo-cava latero-lateral (Belghiti et al., 1992). Detalhe mostrando o pinçamento parcial do fluxo pela veia cava.

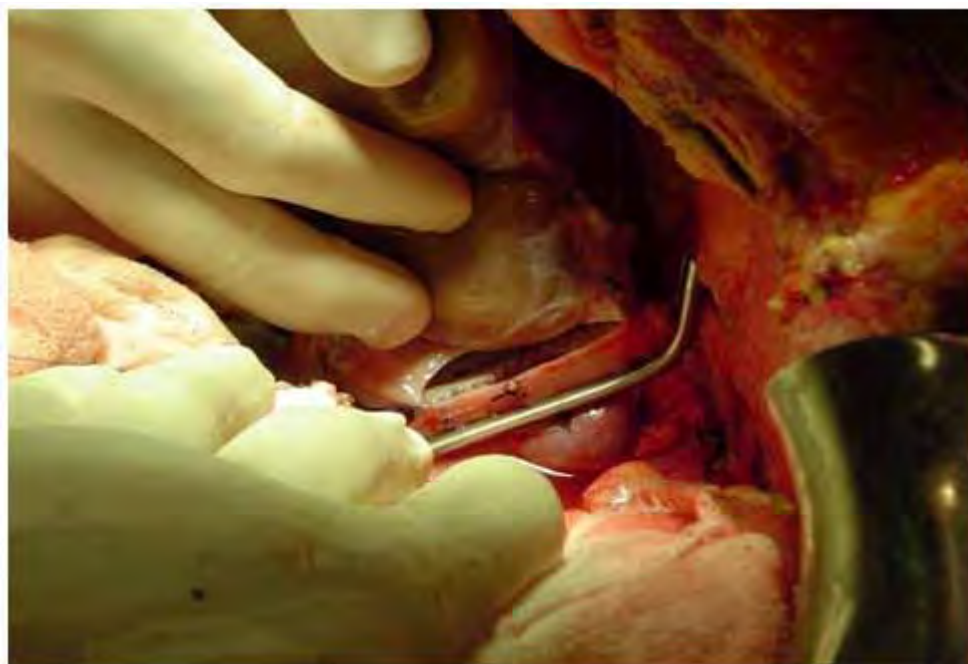


Figura 4 Imagem intra-operatória da técnica *piggyback*. Observar o pinçamento parcial da veia cava inferior.

Tabela 1 - Classificação de Child-Pugh

Classificação de Child-Pugh¹						
Encefalopatia hepática²	Ausente	1-2	3-4			
Ascite	Ausente	Leve	moderada/intense			
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8			
Bilirrubina total³ (mg/dL)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0			
Tempo de protrombina⁴ (s)	1-4	4-6	> 6			
Pontuação:	1	2	3			
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>A: 5-6 pontos</td> <td>B: 7-9 pontos</td> <td>C: 10-15 pontos</td> </tr> </table>				A: 5-6 pontos	B: 7-9 pontos	C: 10-15 pontos
A: 5-6 pontos	B: 7-9 pontos	C: 10-15 pontos				

Notas: ¹somam-se os pontos para cada um dos cinco itens; ²classificação de West Haven; ³na cirrose biliar primária, utilizar os seguintes valores de bilirrubina total: 1-4 (1 ponto), 4-10 (2 pontos) e > 10 (3 pontos); ⁴segundos após o controle - é possível também utilizar o valor de RNI: < 1,7 (1 ponto), 1,7-2,3 (2 pontos) e > 2,3 (3 pontos)

MELD é representado por escala numérica mínima de seis e sem limite de valor máximo. Foi criada inicialmente para quantificação da gravidade da doença hepática, estimando-se em três meses a mortalidade de pacientes cirróticos após a colocação de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Trata-se de modelo estatístico que utiliza algoritmo matemático baseado em três variáveis: creatinina sérica, bilirrubina sérica e valores da coagulação (expressada pelo RNI) (Tabela 2). Não são todas as doenças de fígado que são representadas adequadamente pelo MELD. Assim, tornou-se necessário o uso adicional de um número padrão definido para as exceções (Strassburg & Manns, 2009).

Pela sua reprodutibilidade e disponibilidade, o escore MELD passou a ser utilizado para avaliação da probabilidade de mortalidade em três meses de um candidato potencial ao transplante hepático. Em fevereiro de 2002, o escore MELD foi implantado para alocação de doadores de fígado nos Estados Unidos, mudando assim o gerenciamento da lista de espera nos transplantes de fígado. No Brasil, o MELD ganhou maior importância em 29 de maio de 2006, quando o Ministério da Saúde publicou a portaria 1.160, modificando o funcionamento

da ordem da lista de transplante de fígado, ao adotar o critério de gravidade da doença hepática (Silva, 2006).

Tabela 2 - Algoritmo para doença hepática terminal - MELD

Algoritmo de cálculo MELD
$MELD = 0,957 \times \text{Log e} (\text{creatinina mg/dl}) + 0,378 \times \text{Log e} (\text{bilirrubina mg/dl}) + 1,120 \times \text{Log e} (\text{RNI}) + 0,643 \times 10$ e arredondar para valor inteiro
- Os valores de laboratório menores que 1 devem ser arredondados para 1,0.
- A creatinina poderá ter valor máximo de 4,0 e caso seja maior que 4,0 ou o paciente fizer diálise mais que duas vezes por semana, o valor da creatinina a ser considerado é 4,0.

A técnica anestésica e a monitorização intra-operatória também evoluíram bastante no transplante hepático. Um dos primeiros relatos de experiência em anestésias realizadas para o transplante ortotópico de fígado (TOF) foi feito por Aldrete et al. (1969), que descreveram experiência em 25 TOFs. Naquela época, a monitorização consistia na utilização de aparelho de eletrocardiografia, introdução de cateter na artéria radial para monitoração da pressão invasiva e coletas de sangue seriadas para a realização de exames de gasometria, glicemia, bioquímico, e estudos da coagulação. A indução da anestesia era feita com tiopental e succinilcolina, seguida de bloqueador neuromuscular adespolarizante e manutenção com fluoxene (éter dietílico).

Na década de 1980, foi descrita a realização de anestesia para transplante hepático com os fármacos diazepam, cetamina e galamina (Shiao et al., 1981). A técnica anestésica mais empregada durante muitos anos foi a anestesia balanceada, com indução anestésica com opióide, hipnótico e bloqueador neuromuscular e manutenção com halogenados. Dentre os halogenados, o mais utilizado atualmente é o isoflurano, devido ao baixo grau de metabolização e de toxicidade hepática (Rettke et al., 1989), apesar de existir na literatura o relato de um caso suspeito de hepatite por isoflurano (Brunt et al., 1991).

Na década de 1990, com o surgimento do propofol, dos novos opióides alfentanil, sufentanil e, mais recentemente, o remifentanil, e dos bloqueadores neuromusculares de média e curta duração, a anestesia venosa total passou a ser técnica anestésica importante no transplante hepático, permitindo inclusive a desintubação traqueal ainda na sala de operação. Vários estudos demonstraram a segurança da desintubação rápida da traquéia no transplante hepático (Ulukaya et al., 2002; 2003; Biancofiore et al., 2005; Perkins, 2006). Entre as principais vantagens da desintubação traqueal mais precoce, têm-se: ausência dos efeitos deletérios da ventilação controlada mecânica prolongada, com conseqüente diminuição da pressão positiva na caixa torácica, melhor drenagem venosa do leito hepático e da perfusão do enxerto e do retorno venoso para o coração, reduzindo-se também o risco de trombose de veia porta e artéria hepática. A possibilidade de fisioterapia respiratória precoce e o menor risco de infecção nas vias respiratórias também são vantagens do método.

No transplante hepático, o metabolismo e a farmacocinética do propofol não estão bem estabelecidos. O metabolismo do propofol parece estar diminuído nas três fases do transplante hepático: pré-anepática, anepática e neo-hepática. Wu et al. (2005) verificaram que, na fase anepática, a concentração plasmática do propofol atingiu valores até 300% maiores que a concentração alvo determinada por cálculo computacional, ao se utilizar o modelo farmacocinético tricompartmental de Mash, através de bomba de infusão específica para o propofol (Diprifusor®). Os autores concluem que mais estudos devem ser realizados sobre a farmacocinética do propofol no transplante hepático, que se deve ter cautela na utilização do Diprifusor® e que deve se basear nos dados clínicos para a correção da dose alvo.

A taxa de metabolismo do propofol excede ao fluxo sanguíneo hepático, o que sugere que existam outros sítios de metabolismo. Takisawa et al. (2004) observaram que a depuração do propofol diminui em 10% na fase

anepática, quando comparado à fase pré-anepática. Sugeriram também a existência de metabolismo intestinal do fármaco, após compararem as concentrações do propofol nas amostras de sangue arterial com as do leito venoso intestinal e não observaram diferença entre as concentrações plasmáticas de propofol quando compararam as amostras do sangue arterial com as do leito venoso pulmonar.

Com relação aos opióides, todos podem ser utilizados no transplante hepático. Porém, o fentanil, alfentanil e sufentanil têm efeitos cumulativos e algum grau de metabolização hepática. O perfil farmacocinético do fentanil não é adequado para a infusão contínua, enquanto o alfentanil e o sufentanil podem ser utilizados em infusão contínua.

O cloridrato de remifentanil é um potente opióide derivado da fenilpiperidina que possui uma ligação éster, a qual lhe confere suscetibilidade à metabolização por esterases sanguíneas e teciduais e, por isso, não depende da função hepática ou renal para sua eliminação. Apenas o seu metabólito remifentanil ácido é excretado pelo rim e apresenta 1/4600 da potência do seu precursor, com meia vida plasmática de 88-134 minutos. Navapurkar et al. (1998) compararam a depuração do remifentanil na presença e na ausência do fígado. Apesar de terem encontrado maior depuração de remifentanil na fase de dissecação, observaram menor concentração do metabólito remifentanil ácido. Atribuíram isso à maior perda sanguínea na fase de dissecação e à necessidade de maior expansão da volemia, com conseqüente diminuição da concentração desse metabólito. A média da depuração venosa para as fases de dissecação e anepática foram semelhantes, sugerindo pouca ou nenhuma depuração pulmonar.

Com os bloqueadores neuromusculares, O'Kelly et al. (1991) verificaram durante o transplante hepático importante alteração na farmacocinética e eliminação do vecurônio e pancurônio, mas não do atracúrio.

A monitorização no intraoperatório do transplante hepático também evoluiu com o passar dos anos. A utilização do cateter na artéria pulmonar

(Swan-Ganz) e, em alguns centros, da ultrassonografia transesofágica permitiu controle mais apurado da volemia e função cardíaca.

No Centro de Transplantes do Hospital UNIMED de Sorocaba (CETHUS) foi realizado, em março de 2003, o primeiro transplante de fígado. A equipe cirúrgica, liderada pelo Professor Dr. Ben Hur Ferraz Neto, já realizava esse procedimento há mais de 10 anos no Hospital Oswaldo Cruz, na cidade de São Paulo. A equipe de anesthesiologistas, sempre composta por dois membros, é coordenada pelo Dr. Fábio Scalet Soeiro, que também já tinha experiência anterior em transplante hepático, na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

A Unimed de Sorocaba passou a ser o segundo hospital privado do país a realizar transplantes hepáticos pelo Sistema Único de Saúde. Para isso, foram realizados investimentos que levaram o hospital a elevado nível de qualidade em procedimentos de alta complexidade. O empenho de toda equipe fez com que Sorocaba se tornasse importante polo de transplante hepático no interior do Estado de São Paulo.

Inicialmente, a técnica cirúrgica utilizada pela equipe foi a técnica convencional sem *bypass* venovenoso. Nos pacientes que apresentavam insuficiência renal no período pré-operatório, a equipe optou pela utilização da técnica com preservação da veia cava (*piggyback*). Em virtude da maior estabilidade hemodinâmica na fase anepática observada nos pacientes que foram submetidos à técnica do *piggyback*, a equipe preferiu adotar essa técnica como rotina, sempre que possível.

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Considerando-se a importância da realização do estudo epidemiológico na área do transplante hepático no Brasil, o objetivo do estudo foi analisar a experiência de um único centro com duas técnicas de transplante hepático, convencional (CO) e *piggyback* (PB), sob anestesia venosa total, e comparar o seguimento intra- e pós-operatório e a sobrevida dos enxertos e pacientes.

3 PACIENTES E MÉTODO

3 PACIENTES E MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas e Biológicas da Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, foram analisados retrospectivamente os prontuários de 60 pacientes adultos submetidos a transplante hepático no Hospital Unimed de Sorocaba, no período de 14 de março de 2003 a 14 de março de 2006.

Todos os transplantes foram realizados com enxertos provenientes de doadores falecidos ofertados pela Central de Transplantes do Estado de São Paulo. A solução de preservação empregada foi a solução da Universidade de Wisconsin. Nos transplantes realizados, empregou-se a técnica cirúrgica convencional sem *bypass* venovenoso ou a técnica com preservação do fluxo pela veia cava (*piggyback*).

3.1 Grupos Estudados

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a técnica cirúrgica empregada: grupo convencional (C) com 31 pacientes e grupo *piggyback* (PB) com 29 pacientes.

A escolha da técnica cirúrgica sempre foi realizada pelo cirurgião, que no início do serviço, em 2003, optou na maioria das vezes pela técnica convencional sem *bypass* venovenoso. Assim, os primeiros 15 transplantes foram realizados por essa técnica, do 16º ao 42º houve alternância entre as técnicas utilizadas e a partir do 43º somente a técnica *piggyback* foi utilizada. Inicialmente a técnica *piggyback* foi reservada para os casos em que os pacientes apresentavam comorbidade associada.

Todos os transplantes hepáticos foram realizados pela mesma equipe cirúrgica e a anestesia pelo mesmo anestesiológico. A técnica anestésica e a monitorização empregada foram as mesmas em todos os pacientes.

3.2 Anestesia e Cirurgia

Os pacientes foram submetidos a avaliação nutricional, psicológica, odontológica e pré-anestésica em dois momentos, antes de serem incluídos na fila única de transplantes e foram reavaliados pela equipe de anestesiologia imediatamente após a internação para a realização do transplante hepático.

O acesso venoso foi obtido na sala de preparo, sob anestesia local com cloridrato de lidocaína a 1% sem vasoconstritor, com o cateter mais calibroso possível (14G ou 16G) no membro superior esquerdo, seguindo-se a administração intravenosa da medicação pré-anestésica – midazolam, na dose de 3 a 5 mg. Em seguida, o paciente foi levado para a sala de operação onde foi monitorizado com eletrocardiografia contínua nas derivações DII e V5, oximetria de pulso e pressão arterial não-invasiva, utilizando-se o monitor multiparamétrico modelo CMS2002 da Phillips (Alemanha).

A reposição da volemia foi realizada com soluções cristalóides e colóides. O cristalóide utilizado foi o Plasma Lyte® e para a diluição de fármacos o soro fisiológico a 0,9%. Nos primeiros 19 transplantes, utilizou-se o colóide sintético hidroxietilamido a 6% com grau de substituição 0,5 e peso molecular de 200.000 Da. A partir do 20º transplante, utilizou-se o colóide sintético hidroxietilamido a 6% com grau de substituição 0,4 e peso molecular de 130.000 Da. Essa mudança se deveu a alteração da padronização do colóide sintético utilizado no Hospital Unimed de Sorocaba. A composição das soluções utilizadas encontra-se descrita na Tabela 3.

Tabela 3 - Composição dos cristalóides e colóides utilizados nos transplantes hepáticos

	<i>Cristalóides</i>		<i>Colóides</i>	
	SF 0,9%	Plasma Lyte®	Hidroxietilamido 130/04 - 6%	Hidroxietilamido 200/0,5 - 6%
Cloreto de Sódio (mg)	900	526	900	900
Cloreto de Potássio (mg)		30		
Gluconato de Sódio (mg)		368		
Acetato de Sódio trihidratado (mg)		37		
Água qsp. (ml)	100	100	100	100
Peso molecular (Da)			130.000	200.000
Sódio (mEq/L)	154	140	154	154
Potássio (mEq/L)		5		
Cloreto (mEq/L)	154	98	154	154
Gluconato (mEq/L)		23		
Acetato (mEq/L)		27		
Hidroxiamido (g)			6	6
pH	5,0	7,4		
Osmolaridade (mOsm/L)	308	294	308	310

Na indução da anestesia, sob ventilação espontânea com alto fluxo de oxigênio, o opióide empregado foi o cloridrato de remifentanil, na dose de 1 µg/kg, em injeção muito lenta. O hipnótico utilizado foi o propofol, na dose de 1,5 a 2,0 mg/kg, dependendo da resposta clínica à medicação pré-anestésica. O bloqueador neuromuscular utilizado foi o besilato de cisatracúrio, na dose de 0,15 µg/kg. Na manutenção da anestesia, administrou-se propofol, na dose de 60 a 100 µg/kg/min, ajustada pelos valores do índice bispectral (BIS) para manter o índice entre 40 e 50, cloridrato de remifentanil, na dose de 0,1 a 0,3 µg/kg/min e besilato de cisatracúrio, na dose de 0,1 a 0,15 µg/kg/min. Utilizou-se duas bombas de infusão de 3 canais de seringa modelo Coleegee 3 da Baxter (EUA). Em um paciente retransplantado, por não funcionamento primário do enxerto, o agente anestésico utilizado foi o halogenado isoflurano, devido às condições

hemodinâmicas desfavoráveis do paciente. Com o objetivo de diminuir as perdas sanguíneas e a resposta inflamatória sistêmica, administrou-se 500.000U de aprotinina na indução da anestesia seguida por infusão contínua de 200.000 U/h.

Após a intubação traqueal sob visão direta, o paciente foi mantido em ventilação controlada mecânica a volume, com volume corrente de 8 a 10 ml/kg. O aparelho de anestesia utilizado foi o modelo Fabius da Dräger (Alemanha), utilizando-se fluxo de gases de 1L/min de oxigênio e 1L/min de ar comprimido. A frequência respiratória foi ajustada para manter a $P_{ET}CO_2$ entre 30 e 35 mm Hg, utilizando-se o módulo de capnografia do monitor multiparamétrico da Phillips (Alemanha).

Após a indução da anestesia, foi realizada monitorização da pressão arterial média invasiva (PAM), com cateterização da artéria radial esquerda com cateter 20G conectado ao transdutor de pressão invasiva da Baxter (EUA) e este ao módulo de pressão invasiva do monitor multiparamétrico modelo CMS2002 da Phillips (Alemanha).

Realizou-se acesso venoso central, pela veia jugular interna direita, por meio da técnica de Seldinger, utilizando-se cateter de duplo lúmen nº 7F, para infusão de fármacos. O introdutor para o cateter de Swan-Ganz 8F foi introduzido na veia jugular interna direita, 2 a 3 cm abaixo do cateter venoso central. O cateter de Swan-Ganz foi introduzido na artéria pulmonar e conectado aos módulos de débito cardíaco e de pressão invasiva, com uso de transdutores de pressão invasiva da Baxter (EUA) para registro da pressão venosa ventral (PVC) e da pressão de artéria pulmonar (PAP) no monitor multiparamétrico da Phillips (Alemanha). Verificou-se o posicionamento adequado do cateter de Swan-Ganz por meio da análise das curvas pressóricas. Quando houve dúvidas em relação à adequação do posicionamento do cateter, utilizou-se escopia GIF 140 da Olympus (Japão). Aferiu-se de forma contínua, a PAM, PVC, PAP e, de forma intermitente, a pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO) e o débito

cardíaco (DC). Pelo menos uma determinação do DC foi realizada em cada fase da cirurgia – pré-anepática, anepática e neo-hepática. A medida do DC foi realizada pelo método da termodiluição, injetando-se 10 ml de soro fisiológico em temperatura ambiente. Sempre foram realizadas, pelo menos, três medidas para cálculo do débito cardíaco.

A temperatura central foi obtida pelo cateter de Swan-Ganz. Com o intuito de manter a temperatura central o mais próximo dos níveis de normalidade (entre 36 e 37°C), utilizou-se sistema de aquecimento de fluidos, modelo 245 da Bair Hugger (EUA) e manta térmica de membros superiores e inferiores, com insuflação de ar aquecido. A temperatura do ar aquecido foi ajustada para temperatura alta (aproximadamente 43°C), quando a temperatura central do paciente estava abaixo de 35,5°C, para temperatura média (aproximadamente 38°C), quando a temperatura central do paciente estava entre de 35,5 e 37°C, e com temperatura baixa (aproximadamente 32°C), quando a temperatura central do paciente estava acima de 37°C. O aparelho de insuflação de ar aquecido utilizado foi o modelo 505 da Bair Hugger (EUA).

A diurese foi monitorada no intraoperatório, após a passagem de cateter de Foley com balonete na uretra e bexiga urinária, sendo o volume urinário desprezado no momento da reperfusão do enxerto, depois de determinado o seu volume e anotado na ficha de anestesia.

A coleta de exames no período perioperatório foi guiada por parâmetros clínicos, sendo feitos, no mínimo, quatro coletas de sangue para determinação da hemoglobina, hematócrito, potássio, glicemia e gasometria arterial: a primeira, na fase de dissecação hepática, a segunda na fase anepática, a terceira aproximadamente 15 a 30 minutos após a reperfusão e a última ao final do procedimento cirúrgico. Os exames de coagulação sanguínea foram solicitados somente quando se suspeitou de sangramento, de origem não cirúrgica, no campo operatório.

Nos pacientes que atendiam os critérios hemodinâmicos para realização da desintubação traqueal na sala de operação, a infusão do bloqueador neuromuscular foi interrompida aproximadamente 45 minutos antes do término da cirurgia, após o qual, realizou-se a descurarização. Após a injeção intravenosa de atropina 0,02 a 0,03 mg/kg, injetou-se prostigmina, na dose de 0,04 a 0,06 mg/kg. Caso o paciente não apresentasse sinais clínicos de curarização residual, avaliados pela abertura ocular, força muscular preservada ao apertar a mão do anestesiológista, elevação do pescoço por tempo superior a 5 segundos e volume corrente aproximadamente de 6 ml/kg, realizou-se a desintubação traqueal. Em seguida, os pacientes foram encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva, sob nebulização de oxigênio e monitorização com monitor multiparamétrico de transporte modelo Viridia da Hewlett Packard (EUA), com ECG contínuo, PAM e oximetria de pulso.

3.3 Cuidados na Unidade de Terapia Intensiva

Na Unidade de Terapia Intensiva, realizaram-se exames diários de sódio, potássio, uréia, creatinina, cálcio, aspartatoaminotransferase (AST), alaninaminotransferase (ALT), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), índice de RNI, hematócrito, hemoglobina e glicemia.

As dosagens dos eletrólitos sanguíneos foram realizadas no modelo 917 da Hitachi (Japão), as gasometrias no aparelho modelo ABL5 da Radiometer (Dinamarca), os testes da coagulação no aparelho modelo CA500 da Sysnex (EUA) e o hematócrito (Ht) e a hemoglobina (Hb) no aparelho modelo Tempra 80 da Horida (França).

3.4 Atributos Estudados

3.4.1 Atributos para controle da homogeneidade do estudo

3.4.1.1 Doador

- Valores antropométricos
 - Idade (anos)
 - Altura (cm)
 - Peso (kg)
- Valores sanguíneos
 - Sódio (mMol/L)
 - Potássio (mMol/L)
 - Bilirrubinas totais (mg/dl)
 - Fosfatase alcalina (U/dl)
 - Uréia (mMol/l)
 - Creatinina (mMol/l)
 - Aspartatoaminotransferase (U/l)
 - Alanina aminotransferase (U/l)
- Utilização e consumo de fármacos vasoativos – dose utilizada de noradrenalina e/ou dopamina e/ou dobutamina pelo doador antes da retirada dos órgãos
- Causas de óbito
- Duração da isquemia fria dos enxertos, que corresponde ao intervalo de tempo entre a perfusão do enxerto com a solução de preservação e sua retirada do recipiente contendo gelo, para implantação no receptor

- Duração da isquemia quente, que corresponde ao intervalo de tempo entre a retirada do fígado do recipiente contendo gelo, para implantação no receptor, e a reperfusão portal
- Duração da fase anepática, que corresponde ao intervalo de tempo entre o clampeamento da veia porta e a reperfusão do enxerto
- Doadores “marginais”
 - Enxertos recusados por outros serviços que foram utilizados nos transplantes
 - Relação entre as proporções de pacientes inscritos na lista e que foram transplantados no interior do Estado de São Paulo

3.4.1.2 Receptor

- Sexo
- Valores antropométricos
 - Idade (anos)
 - Peso (kg)
 - Altura (cm)
- Uréia e creatinina plasmática no pré-operatório
- Etiologia da doença hepática
- Estágio da doença hepática – avaliado pela classificação de Child Pugh e MELD

3.4.2 Atributos principais para atender as finalidades da pesquisa

3.4.2.1 Período intraoperatório

- Frequência cardíaca (FC)
- Pressão arterial média (PAM)
- Pressão venosa central (PVC)
- Pressão média de artéria pulmonar (PAP)
- Pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO)
- Débito cardíaco (DC)

Nos pacientes que se encontravam estáveis do ponto de vista hemodinâmico (PA e FC estáveis), a medida do DC no final da cirurgia não foi realizada. Nesses casos, considerou-se a última medida realizada.

Na recuperação dos dados hemodinâmicos não foi possível a obtenção de alguns dados em todos os pacientes. Assim, na apresentação em resultados, há indicação do número (n) de pacientes estudados em cada momento.

- Duração da fase anepática, cirurgia e anestesia
- Volume de infusão dos líquidos utilizados na expansão volêmica

Utilizaram-se colóides e cristalóides no intraoperatório. Entre os colóides, utilizou-se albumina, manitol a 20% e amidohidroxietílico a 6%, com grau de substituição de 0,5 e peso molecular de 200.000 Da ou com grau de substituição de 0,4 e peso molecular de 130.000 Da.

- Débito urinário do início da cirurgia até a reperfusão do enxerto
- Débito urinário após a reperfusão do enxerto até o término da anestesia
- Local da desintubação traqueal: sala de operação x Unidade de Terapia Intensiva
- Consumo de hemocomponentes

- Concentrado de hemácias (CH)
- Plasma fresco congelado (PFC)
- Crioprecipitado (Crio)
- Plaquetas (Plaq)
- Consumo de propofol e remifentanil (mg)
- Uso de noradrenalina no intraoperatório
- Temperatura central determinada em dois momentos
 - Pré-reperusão
 - Final da operação

3.4.2.2 Período pós-operatório

- Função renal
 - Uréia plasmática (mMol/L)
 - Creatinina plasmática (mMol/L)
- Função hepática e lesão hepatocelular
 - Tempo de protrombina (TP) (s)
 - Razão de normatização internacional (RNI)
 - Aspartatoaminotransferase (AST) (U/L)
 - Alanina aminotransferase (ALT) (U/L)
 - Fosfatase alcalina (U/dL)
 - Bilirrubinas totais (mg/dL)
- Consumo de hemocomponentes no pós-operatório
 - Concentrado de hemácias
 - Plasma fresco congelado
 - Crioprecipitado
 - Plaquetas

- Duração da permanência dos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva e no hospital
- Sobrevida do enxerto
- Sobrevida dos receptores
- Custos financeiros dos transplantes

Foram computados como custos do transplante hepático todas as despesas desde a internação até a alta dos pacientes. Os custos de exames complementares, dos hemocomponentes e dos procedimentos foram baseados na tabela de honorários médicos de 1992 da Associação Médica Brasileira (AMB) e os custos com diária hospitalar, da unidade de terapia intensiva e da sala de operação foram baseados nos valores cobrados pelo hospital aos convênios em acomodação de enfermagem. Não foram incluídos nesse cálculo as despesas com a captação do órgão, pois esta nem sempre foi realizada pela equipe local.

Para tornar os valores comparáveis com a literatura mundial, utilizou-se a mesma metodologia aplicada por van der Hilst et al.(2009), em estudo de revisão sistemática e meta análise comparando os custos do TOF nos EUA com os dos países pertencentes à *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD). A OECD é formada por 29 países (Austrália, Áustria, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Irlanda, Itália, Japão, Korea, Luxemburgo, México, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Polônia, Portugal, República Eslováquia, Espanha, Suécia, Suíça, Turquia, Reino Unido e Estados Unidos) (Figura 5).

Para anular os efeitos da inflação nos custos financeiros de cada transplante, os valores em reais foram corrigidos pelo índice geral de preços do mercado (IGP-M) para a data de 01/07/2005. Essa data foi escolhida por se tratar da mesma data aplicada ao estudo de van der Hilst et al. (2009), que é a data na qual utilizou-se todos os indicadores econômicos aplicados (Figura 5). O IGP-M é indicador confiável para as operações financeiras, especialmente as de

longo prazo, sendo utilizado para correções de Notas do Tesouro Nacional. Foi calculada a média dos valores corrigidos. Em seguida, os valores foram convertidos em dólares na cotação que o Banco Mundial apresentou na data estabelecida (1US\$ = R\$2,41). Em seguida, utilizou-se o valor estimado pela média ponderada dos valores do produto interno bruto per capita corrigido pela paridade do poder de compra (PPC) dos países da OECD, de US\$ 35,480.00, obtidos no estudo de van der Hilst (2009). Comparou-se com o produto interno bruto per capita corrigido pela paridade do poder de compra do Brasil em julho de 2005, que foi de U\$ 8,596.00 (World-Bank, 2005). O poder de compra no Brasil correspondeu a 24,3% dos países da OECD, em 2005.

Em economia, a PPC ou Paridade do poder aquisitivo (PPA) é método alternativo à taxa de câmbio para se calcular o poder de compra de dois países. A PPC estima o poder de compra de determinada moeda em termos internacionais, normalmente o dólar americano, considerando-se que bens e serviços têm diferentes preços de um país para outro, ou seja, relaciona o poder aquisitivo com o custo de vida do país.

Medir o padrão de vida de um país apenas com a taxa de câmbio pode ser ilusório. Por exemplo: se o valor da moeda de um país cai em comparação com o dólar americano, o PIB deste país determinado em dólares também cairá. Mas a variação da taxa de câmbio é apenas o resultado do comércio internacional e do mercado financeiro - isto não quer dizer que a população do país ficou efetivamente mais pobre, desde que os salários e os preços na moeda do país permaneçam estáveis.

O emprego da PPC é necessário porque a comparação dos PIBs em uma moeda comum não descreve com precisão as diferenças em prosperidade material. A PPC leva em conta tanto as diferenças de rendimentos como também as diferenças no custo de vida. As diferenças entre a PPC e a taxa de câmbio real podem ser significativas. Por exemplo, o PIB per capita na China é de cerca de

USD 1,400.00 enquanto que, com base na PPC, ele aumenta para USD 6,200.00. Na outra ponta, o PIB per capita nominal do Japão é cerca de USD 37,600.00, mas o valor em PPC diminui para USD 31,400.00.

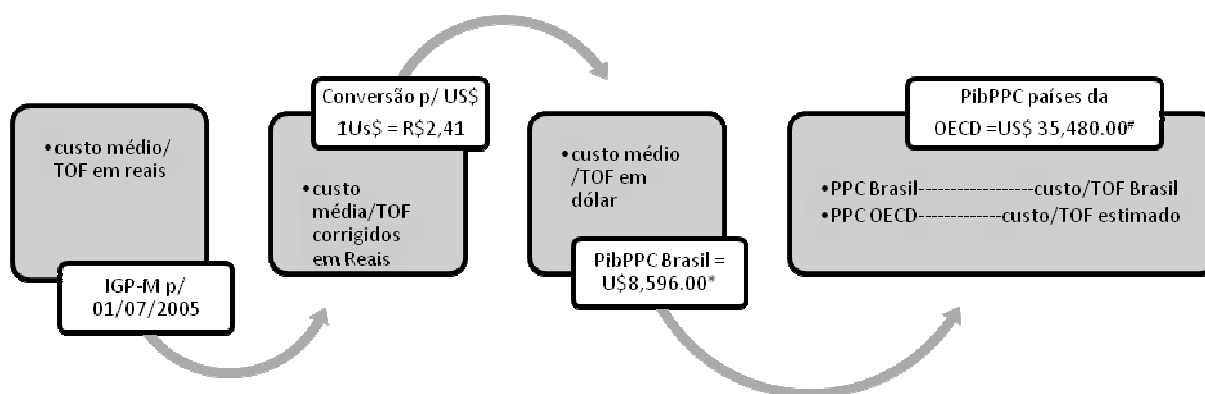


Figura 5 - Método utilizado para converter os custos dos transplantes de fígado em dólares americanos comparáveis com os valores internacionais. IGP-M – Índice geral de preços de mercado; PibPPC Produto interno bruto per capita corrigido pela paridade de poder de compra; OECD - *Organization for Economic Cooperation and Development*. * valor obtido no site do Banco Mundial para o ano de 2005. # valor obtido no estudo de van de Hilst (2009).

3.5 Momentos Estudados

Os parâmetros hemodinâmicos de PAM e FC foram avaliados em cinco momentos

- **M1** – Antes da indução da anestesia
- **M2** – Na primeira hora após a indução da anestesia
- **M3** – Antes da reperfusão do enxerto
- **M4** - 15 a 30 minutos após a reperfusão do enxerto
- **M5** – No final do procedimento cirúrgico

Os parâmetros hemodinâmicos de PVC, PAP e DC foram avaliados em quatro momentos

- **M2** – Na primeira hora após a indução da anestesia
- **M3** – Antes da reperfusão do enxerto

- **M4** - 15 a 30 minutos após a reperfusão do enxerto
- **M5** – No final do procedimento cirúrgico

Os atributos uréia, creatinina, TP, RNI, AST, ALT, fosfatase alcalina (FA) e bilirrubinas totais foram avaliados do 1º ao 10º dia de pós-operatório.

O débito urinário foi avaliado em dois períodos:

- Do início da operação até o momento da reperfusão
- No período de reperfusão até o final da cirurgia

3.6 Métodos Estatísticos

Para as variáveis antropométricas, utilizou-se o teste “t” de Student e para os atributos sequenciais com distribuição normal e homogeneidade de variância, utilizou-se a ANOVA, seguida do método de comparação múltipla de Tukey. No caso dos valores sequenciais que não apresentaram distribuição paramétrica, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação entre os valores dos grupos e o teste de Friedman na comparação de valores do mesmo grupo. Nos atributos que atenderam à distribuição paramétrica, os resultados foram expressos pela média \pm desvio padrão. Para os atributos não paramétricos, os resultados foram expressos pela mediana e 1º e 3º quartis, sendo que no 1º quartil se situaram 25% dos valores observados, enquanto no 3º quartil se situaram 75% dos valores observados. Para estudo da sobrevida dos pacientes e enxertos, utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier, seguido do teste log-rank. Em todos os testes estatísticos, adotou-se o nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Dos 60 transplantes incluídos no estudo, quatro foram retransplantes, realizados em três pacientes. Portanto, foram realizados 60 transplantes em 57 pacientes. Os quatro retransplantes foram realizados em pacientes do grupo convencional, sendo dois emergenciais, um por não funcionamento primário do enxerto e outro por trombose da artéria hepática no 20º dia do pós-operatório. Outros dois retransplantes foram realizados tardiamente, um por recidiva da hepatite pelo vírus C após seis meses do primeiro transplante e o outro por recidiva de cirrose biliar primária em paciente que já havia sido retransplantada devido a trombose da artéria hepática.

4.1 Atributos para Verificação da Homogeneidade do Estudo

4.1.1 Doador

4.1.1.1 Valores antropométricos

As menores idades dos doadores nos grupos C e PB foram, respectivamente, de 16 e 11 anos, enquanto a maior idade foi de 71 anos em ambos os grupos. A idade média dos doadores foi de $39,1 \pm 18,4$ anos no grupo C e de $39,7 \pm 18,5$ no grupo PB ($p=0,89$). Não houve diferença significativa entre os doadores dos grupos C e PB com relação à distribuição por faixa etária ($p>0,05$) (Tabela 4).

Em relação aos dados antropométricos, não houve diferença significativa entre os doadores dos grupos C e PB ($p>0,05$) (Tabela 5).

Tabela 4 - Distribuição e proporção por faixa etária dos doadores nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Faixa etária dos doadores (anos)	Grupo		Total n (%)
	C n (%)	PB n (%)	
Até 17	5 (16,1)	6 (20,6)	11 (18,3)
18 a 40	12 (38,7)	6 (20,6)	18 (30)
41 a 60	10 (32,2)	13 (44,8)	23 (38,3)
Maior que 60	4 (12,9)	4 (13,7)	8 (13,3)

$\chi^2 = 2,148$ e $p=0,49$

Tabela 5 Média e desvio-padrão dos valores das variáveis antropométricas dos doadores nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p.

Variáveis antropométricas	Grupo		Valor de p
	C (n = 31)	PB (n = 29)	
Altura (cm)	168,2±10,8	165,0±12,1	0,27
Peso (kg)	72,3±15,3	67,6±16,6	0,25

Teste t de Student

4.1.1.2 Exames laboratoriais

Os exames bioquímicos laboratoriais dos doadores não apresentaram diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Média e desvio-padrão dos valores dos exames laboratoriais dos doadores nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p.

Variáveis	Grupo		Valor de p
	C (n = 31)	PB (n = 29)	
Sódio (mMol/L)	147,8±11,4	153,9±16,6	0,10
Potássio (mMol/L)	4,2±0,9	4,2±1,0	0,94
Bilirrubinas totais (mg/dL)	0,81±0,55	1,09±1,52	0,34
Fosfatase alcalina (U/L)	143,5±83,0	167,5±131,0	0,41
Uréia (mMol/L)	55,7±51,6	64,9±42,1	0,45
Creatinina (mMol/L)	1,63±1,51	1,67±1,50	0,91
Aspartato aminotransferase (U/L)	77,7±81,8	120,8±127,6	0,13
Alanina aminotransferase (U/L)	69,8±78,2	86,2±71,5	0,41

Teste t de Student

4.1.1.3 Utilização e consumo de fármacos vasoativos

A distribuição e proporção do número de doadores segundo o fármaco vasoativo e a dose utilizada são mostradas na Tabela 7.

O consumo médio de noradrenalina nos doadores foi de $0,23 \pm 0,34$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ no grupo C e $0,19 \pm 0,20$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ no grupo PB, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,69$).

Os valores médios da infusão de dopamina nos doadores do grupo PB foram de $7,3 \pm 5,3$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, contra $3,7 \pm 3,1$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ do grupo C. Verificou-se que os doadores do grupo PB receberam taxas de infusão significativamente maiores do fármaco dopamina do que os do grupo C ($p=0,012$). Entretanto, quando houve a distribuição por intervalos de velocidade de infusão do fármaco não se encontrou diferença significativa ($p > 0,05$).

Somente um doador do grupo PB recebeu infusão do fármaco dobutamina.

Tabela 7 - Distribuição e proporção dos doadores nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), de acordo com a taxa de infusão de fármacos vasoativos.

Fármaco ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Grupo	
	C n (%)	PB n (%)
Dopamina		
Não utilizada	14 (45,1)	13 (41,9)
< 5	9 (29)	2 (6,8)
5 a 10	8 (25,8)	9 (31)
>10	0	2 (6,8)
Noradrenalina		
Não utilizada	18 (58)	12 (41,3)
< 0,5	8 (25,8)	15 (48,3)
0,5 a 1,0	4 (12,9)	0
>1,0	1 (3,2)	2 (6,8)
Dobutamina		
Não utilizada	31 (100)	28 (06,5)
>10	0	1 (3,5)

Teste do qui-quadrado

4.1.1.4 Causas de óbito

As causas de óbito dos doadores não diferiram significativamente entre os grupos ($p>0,05$), com predomínio do acidente vascular cerebral e traumatismo crânio-encefálico (Tabela 8).

Tabela 8 - Causas de óbitos nos doadores dos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação do número e proporção

Causa de óbito	Grupo	
	C n (%)	PB n (%)
Acidente vascular cerebral	13 (41,9)	14 (48,3)
Traumatismo crânio-encefálico	10 (32,2)	9 (31)
Hemorragia subaracnoidea aguda	2 (6,5)	2 (6,8)
Ferimento por arma de fogo	2 (6,5)	0
Outras	4 (13)	4 (13,8)

$\chi^2=2,02$; $p=0,73$

4.1.1.5 Duração da isquemia fria e quente dos enxertos

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a duração das isquemias fria e quente ($p > 0,05$) (Figura 6). A Tabela 9 mostra o número de enxertos em cada grupo com tempo de isquemia fria inferior e superior a 12 horas, que não diferiu entre os grupos ($p = 0,89$).

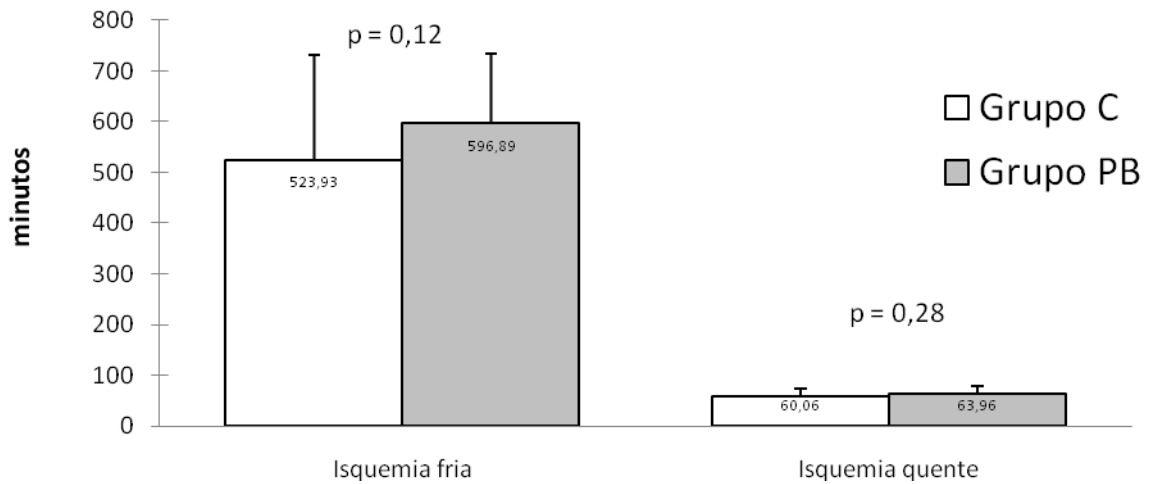


Figura 6 - Média e desvio padrão dos valores de duração das isquemias fria e quente nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p (teste t de Student)

Tabela 9 - Número (n) e proporção (%) de enxertos (n) com duração de isquemia fria maior e menor que 12 horas nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Duração de isquemia fria (horas)	Grupo	
	C n (%)	PB n (%)
< 12	24 (77,5)	22 (75,8)
> 12	7 (22,5)	7 (24,2)

$p = 0,89$ (teste do qui-quadrado)

4.1.1.6 Doadores “marginais”

4.1.1.6.1 *Enxertos recusados por outros serviços*

Dos 60 transplantes realizados, 44 (73%) foram com enxertos recusados por outras equipes transplantadoras, por motivos relacionados ao doador, sendo 21 no grupo C e 23 no grupo PB. As causas de recusa pelas outras equipes transplantadoras estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10 - Causas, número (n) e proporção (%) de enxertos recusados por outras equipes transplantadoras e utilizados nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Causa da Recusa do Enxerto	Grupo		
	C	PB	Total
	n	N	n (%)
Função hepática alterada	2	5	7 (16)
Febre e/ou infecção	4	5	9 (20,5)
Sorologia para hepatite positiva	6	3	9 (20,5)
Idade	2	0	2 (4,5)
Peso	3	3	6 (13,6)
Parada cardíaca no doador	1	2	3 (6,8)
Tempo de isquemia prolongado	1	0	1 (2,2)
Outras características do doador	1	1	2 (4,5)
Tempo prolongado de intubação (9 dias)	0	1	1 (2,2)
Instabilidade hemodinâmica	1	0	1 (2,2)
Outros –Exames	3	1	4 (9)
TOTAL	23	21	44 (100)

4.1.1.6.2 *Relação entre as proporções de pacientes inscritos/pacientes transplantados no interior do Estado de São Paulo*

A relação entre a proporção de pacientes inscritos na fila de espera e a proporção de pacientes que foram transplantados no interior do Estado de São

Paulo nos anos do estudo é mostrada na Tabela 11.

Tabela 11 - Proporção de pacientes inscritos (In) e de transplantes (Tx) realizados entre os anos de 2003 a 2006 e a relação entre eles (In/Tx), nos centros transplantadores do interior do Estado de São Paulo

Centro transplantador	Período								
	2003/2004			2004/2005			2005/2006		
	In %	Tx %	In/Tx	In %	Tx %	In/Tx	In %	Tx %	In/Tx
S.J.Rio Preto	32	25	0,78	41	40	0,97	32	25	0,78
Unicamp- HC	31	37	1,2	31	22	0,7	31	37	1,2
Ribeirão Preto - H.C.R.P	23	15	0,6	9	16	1,7	23	15	0,65
Botucatu - UNESP	7	1,4	0,2	6	1	0,1	7	1,4	0,2
Sorocaba – Unimed	6	20,8	3,4	9	19,5	2,1	6	21	3,5

4.1.2 Receptor

4.1.2.1 Sexo e valores antropométricos

Não houve diferença significativa entre os grupos de receptores em relação ao sexo (Figura 7).

Os grupos dos receptores não apresentaram diferença significativa quanto à idade e peso ($p > 0,05$), mas apresentaram diferença significativa em relação à altura ($p < 0,05$) (Tabela 12). A distribuição dos receptores por faixa etária é mostrada na Tabela 13. Não houve diferença significativa entre as faixas etárias dos receptores ($p = 0,41$).

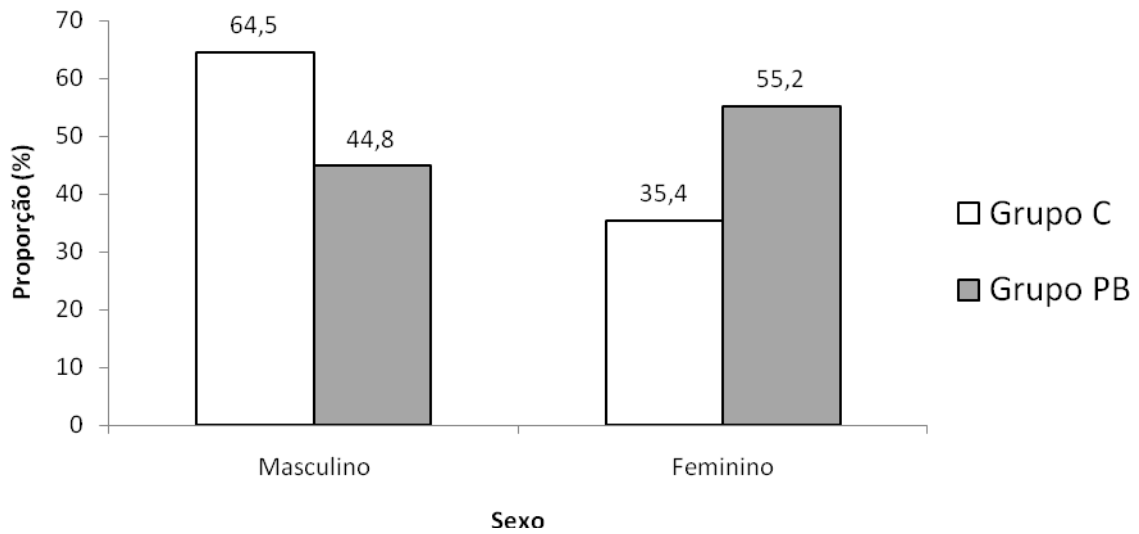


Figura 7 - Proporção de pacientes segundo o sexo nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB). Valor do $\chi^2=3,22$ e de $p=0,07$.

Tabela 12 - Média e desvio-padrão dos valores referentes à idade, altura, peso e índice de massa corpórea dos receptores nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p.

Variável	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Idade (anos)	50,4±13,5	50,6±11,6	0,98
Altura (cm)	169,6±10,9	164,3±9,9	0,05
Peso (kg)	72,6±15,4	70,3±16,3	0,57
IMC (kg/m ²)	24,6±4,1	25,6±5,4	0,34

Teste t de Student

Tabela 13 - Distribuição (número e porcentagem) por faixa etária dos receptores nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Faixa etária (anos)	Grupo		Total n (%)
	C n (%)	PB n (%)	
Até 17	1 (3,2)	0	1 (1,6)
18 a 34	2 (6,4)	3 (10,3)	5 (8,3)
35 a 49	11 (35,4)	7 (22,5)	18 (30)
50 a 64	11 (35,4)	16 (55)	27 (45)
Maior que 65	6 (19,3)	3 (10,3)	9 (15)

$p=0,41$ (teste do qui-quadrado)

4.1.2.2 Uréia e creatinina plasmática no pré-operatório

Os valores de uréia e creatinina plasmáticas dos receptores no pré-operatório foram semelhantes nos grupos C e PB ($p>0,05$) (Tabela 14).

Tabela 14 - Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de uréia e creatinina plasmáticas dos receptores nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pré-operatório.

Variável	Grupo	
	C	PB
Uréia (mMol/L)	29,5[17,5;38,0]	31,0[21,0;71,0]
Creatinina (mMol/L)	0,8[0,7;1,1]	0,90[0,7;1,1]

$p > 0,05$

4.1.2.3 Etiologia da doença hepática

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à etiologia da doença hepática dos receptores que motivou o transplante de fígado ($p>0,05$). Em ambos os grupos, a doença que motivou o transplante hepático foi predominantemente a cirrose causada pelo vírus da hepatite C, seguida de cirrose criptogênica (Tabela 15).

Tabela 15 - Diagnóstico etiológico da doença hepática (número e porcentagem) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Etiologia da doença hepática	Grupo		Total n (%)
	C n (%)	PB n (%)	
Cirrose – vírus da hepatite C	17 (54,8)	14 (48,2)	31 (51,6)
Cirrose criptogênica	4 (12,9)	8 (27,5)	12 (20,0)
Cirrose autoimune	3 (9,6)	1 (3,4)	4 (6,6)
Cirrose alcóolica	2 (6,4)	3 (10,3)	5 (8,3)
Outras	5 (16,1)	3 (10,3)	8 (13,3)

$\chi^2=3,26$; $p=0,52$

4.1.2.4 Estágio da doença hepática

A avaliação pré-operatória da função hepática dos receptores, segundo a classificação de Child-Pugh e a escala de MELD, foi semelhante nos dois grupos ($p>0,05$), conforme mostram as Figura 8 e 9, respectivamente.

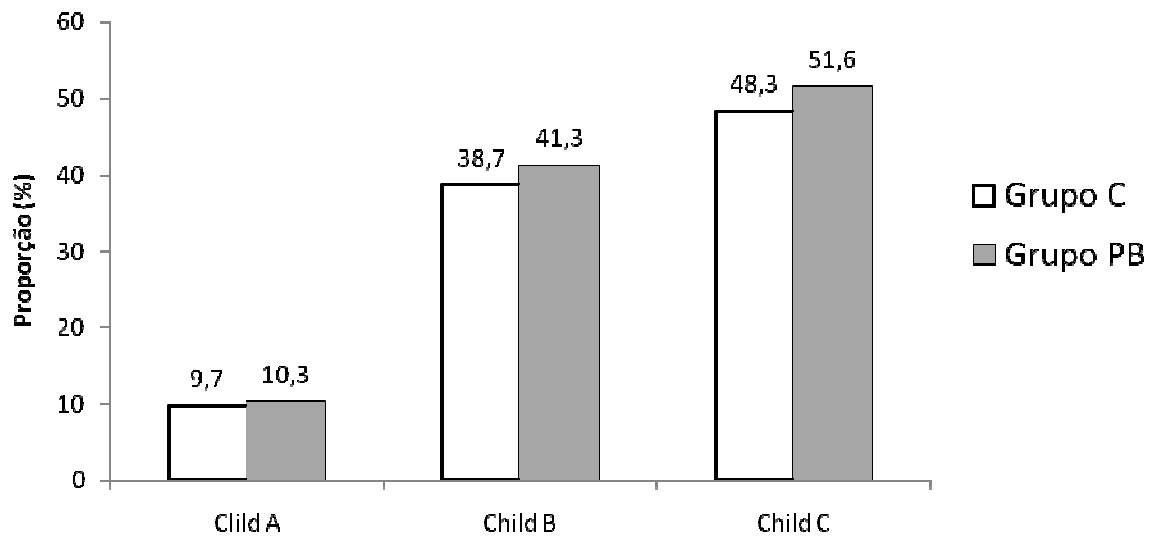


Figura 8 - Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de Child-Pugh nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB). Valor do $\chi^2=0,07$ e $p=0,98$.

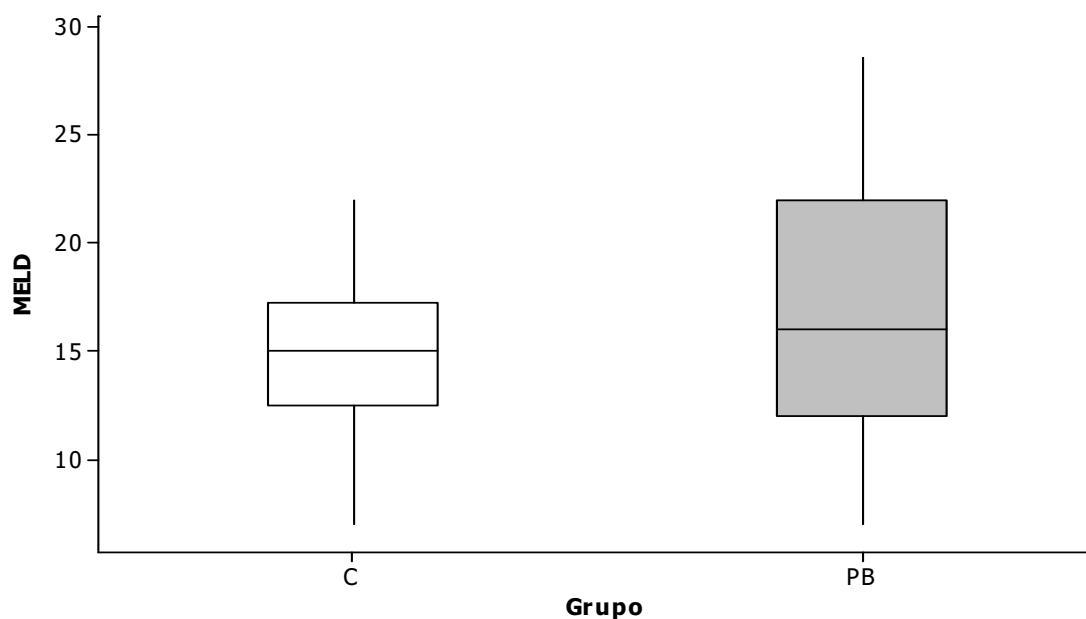


Figura 9 - Box Plot dos valores do escore MELD dos pacientes nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB); $p=0,4$ pelo teste de Mann-Whitney.

4.2 Atributos Principais para Atender as Finalidades da Pesquisa

4.2.1 Período intraoperatório

4.2.1.1 Pressão arterial média (PAM)

Os dois grupos apresentaram diminuição significativa dos valores da PAM após a indução anestésica (M2) e durante o ato operatório (M3 e M4) ($p < 0,05$), com retorno a valores semelhantes aos iniciais no término da cirurgia (M5) ($p > 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos nos momentos estudados ($p > 0,05$) (Figura 10 e Tabela 16).

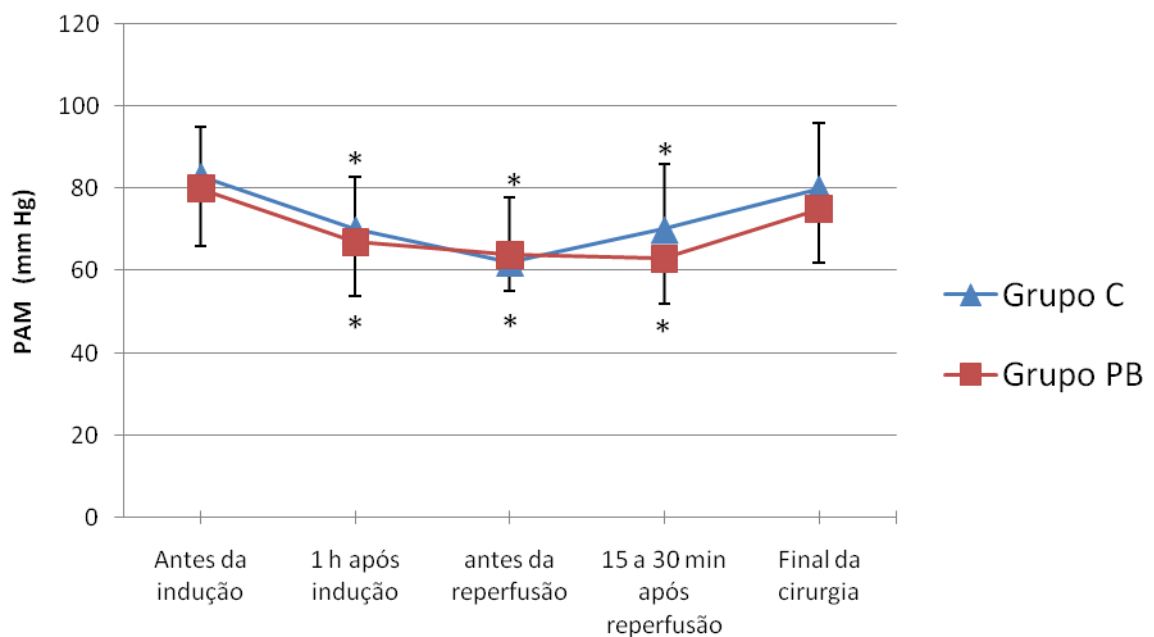


Figura 10 - Média e desvio padrão dos valores da pressão arterial média (PAM) em cada momento nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB). * Diferença significativa em relação ao momento antes da indução no mesmo grupo ($p < 0,05$); não houve diferença entre grupos, $p > 0,05$.

Tabela 16 - Média e desvio-padrão dos valores da pressão arterial média (PAM) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados, com indicação do número (n) de pacientes estudados em cada momento.

Momento	PAM (mm Hg)	
	Grupo	
	C	PB
Antes da indução	83±12a	80±14a
	A (n = 28)	A (n = 29)
Após 1 h da indução	70±13a	67±13a
	B (n = 28)	BC (n = 29)
Antes da reperfusão do enxerto	62±16a	64±9a
	B (n = 28)	C (n = 29)
15 a 30 min após reperfusão do enxerto	70±16a	63±11a
	B (n = 29)	C (n = 29)
Final da cirurgia	80±16a	75±13a
	A (n = 29)	AB (n = 29)

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$).

4.2.1.2 Freqüência cardíaca (FC)

Os valores da FC apresentaram diferença significativa entre os grupos, sendo maiores no grupo convencional em relação ao grupo *piggyback* do momento antes da reperfusão do enxerto (M3) até o término da cirurgia (M5) ($p < 0,05$). No grupo PB, os valores de FC aumentaram da fase anepática (M3) até o final da cirurgia (M5) em relação ao momento M2 ($p < 0,05$), mas não se modificaram quando comparados aos dos valores iniciais (M1) ($p > 0,05$), enquanto no grupo C seus valores foram significativamente maiores, em relação aos do controle (M1) e após 1 hora da indução (M2), desde o momento antes da reperfusão do enxerto (M3) até o final da cirurgia (M5) ($p < 0,05$) (Figura 11 e Tabela 17)

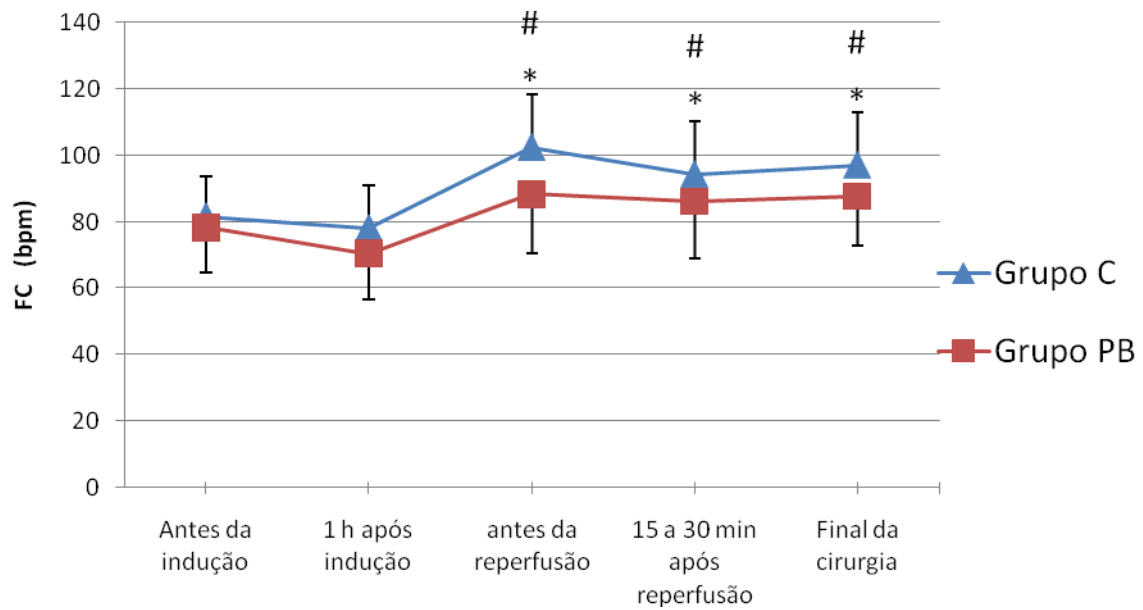


Figura 11 - Média e desvio padrão dos valores de frequência cardíaca nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados. * Diferença significativa relação ao momento antes da indução ($p < 0,05$). # Diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$).

Tabela 17 - Média e desvio-padrão dos valores da frequência cardíaca (FC) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados, com indicação do número (n) de pacientes estudados em cada momento.

Momento	FC (bpm)	
	C	PB
Antes da indução	82±16a B (n = 28)	77±13a AB (n = 29)
Após 1 h da indução	78±19a B (n = 28)	70±14a B (n = 29)
Antes da reperfusão do enxerto	102±19a A (n = 29)	83±15b A (n = 29)
15 a 30 min após reperfusão do enxerto	94±18a A (n = 28)	84±18b A (n = 29)
Final da cirurgia	97±14a A (n = 29)	85±16b A (n = 29)

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significante entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.1.3 Pressão venosa central (PVC)

O grupo PB apresentou valores da PVC significativamente mais elevados, da fase anepática (M3) até o final da cirurgia (M4 e M5) em relação ao grupo C ($p < 0,05$). No grupo PB houve aumento significativo da PVC na fase ne oanepática (M4 e M5) em relação à fase anepática (M3), mas não em relação a uma hora após a indução (M2). Já no grupo C identificou-se diminuição significativa de seus valores na fase anepática (M3) em relação ao momento M2 ($p < 0,05$) (Figura - 12 e Tabela 18).

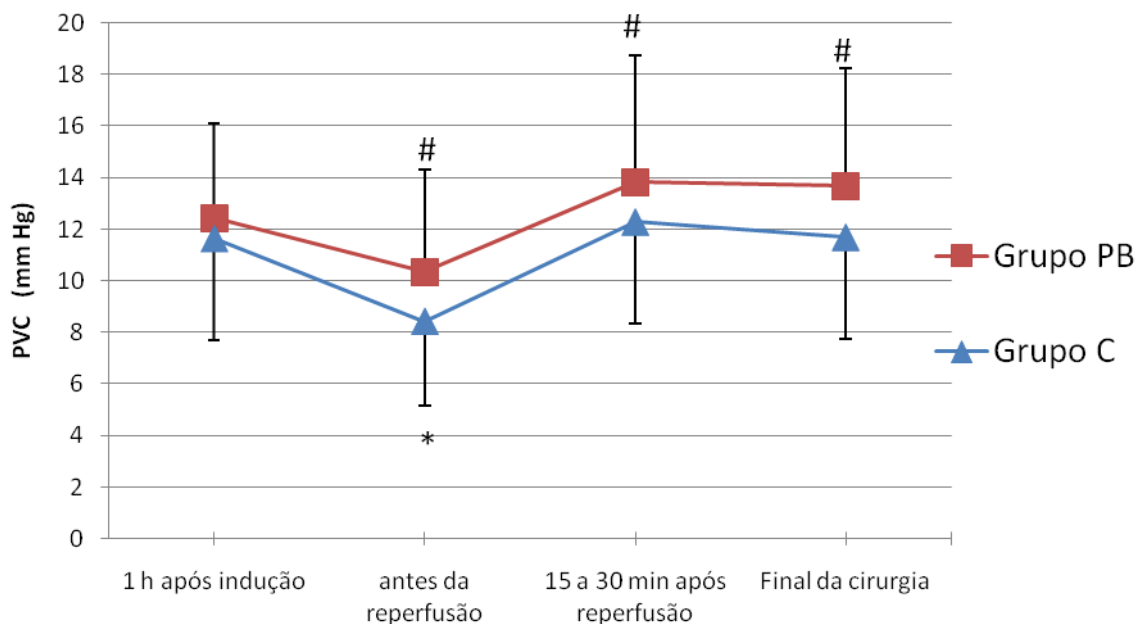


Figura - 12 Média e desvio padrão dos valores da pressão venosa central (PVC) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados. * Diferença significativa em relação a 1 hora após a indução no grupo C ($p < 0,05$); # Diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Tabela 18 - Média e desvio-padrão dos valores da pressão venosa central (PVC) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados, com indicação do número (n) de pacientes estudados em cada momento.

Momento	PVC (mm Hg)	
	Grupo	
	C	PB
Após 1 h da indução	12±4a	13±4a
	A (n = 28)	AB (n = 29)
Antes da reperfusão do enxerto	8±3b	12±4 ^a
	B (n = 26)	B (n = 29)
15 a 30 min após reperfusão do enxerto	12±4b	14±5 ^a
	A (n = 27)	A (n = 29)
Final da cirurgia	12±4b	14±5a
	A (n = 27)	A (n = 28)

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.1.4 Pressão média de artéria pulmonar (PAP)

Os valores da PAP no grupo C diminuíram significativamente no momento M3 (antes da reperfusão do enxerto) em relação aos demais momentos ($p < 0,05$). No grupo PB, os valores da PAP aumentaram significativamente na fase neo-hepática (M4) e se mantiveram elevados até o término do procedimento (M5) ($p < 0,05$). Os valores da PAP no grupo C foram significativamente menores em relação aos do grupo PB no momento M3 (antes da reperfusão do enxerto) ($p < 0,05$) (Figura 13 e Tabela 19).

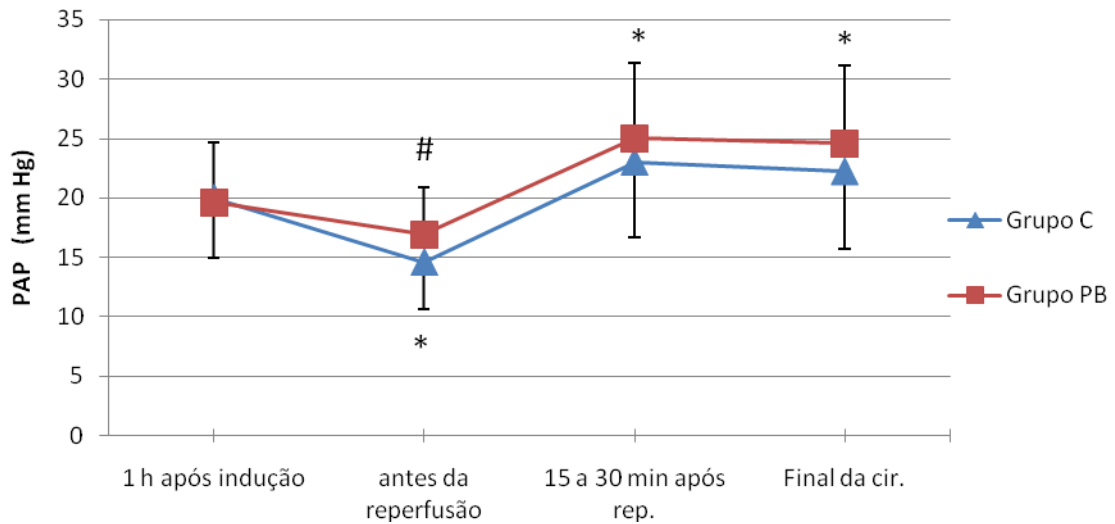


Figura 13 - Média e desvio padrão dos valores da pressão média de artéria pulmonar (PAP) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados. * Diferença significativa em relação ao momento 1 hora após a indução (M2) em cada grupo ($p < 0,05$); # Diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Tabela 19 - Média e desvio-padrão dos valores da pressão média da artéria pulmonar (PAP) nos grupos convencional (C) e *pigg-back* (PB) nos momentos estudados, com indicação do número de pacientes (n) em cada momento.

Momento	PAP (mm Hg)	
	Grupo	
	C	PB
Após 1 h da indução	21±4 a	19±5 a
	A (n=25)	B (n=29)
Antes da reperfusão do enxerto	14±3 b	19±5 a
	B (n=22)	B (n=26)
15 a 30 min após reperfusão do enxerto	23±7 a	27±6 a
	A (n=22)	A (n=28)
Final da cirurgia	23±6 a	26±7 a
	A (n=21)	A (n=27)

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.1.5 Pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO)

Não houve diferença significativa dos valores da PAPO entre grupos e momentos estudados ($p>0,05$) (Figura 14 e Tabela 20).

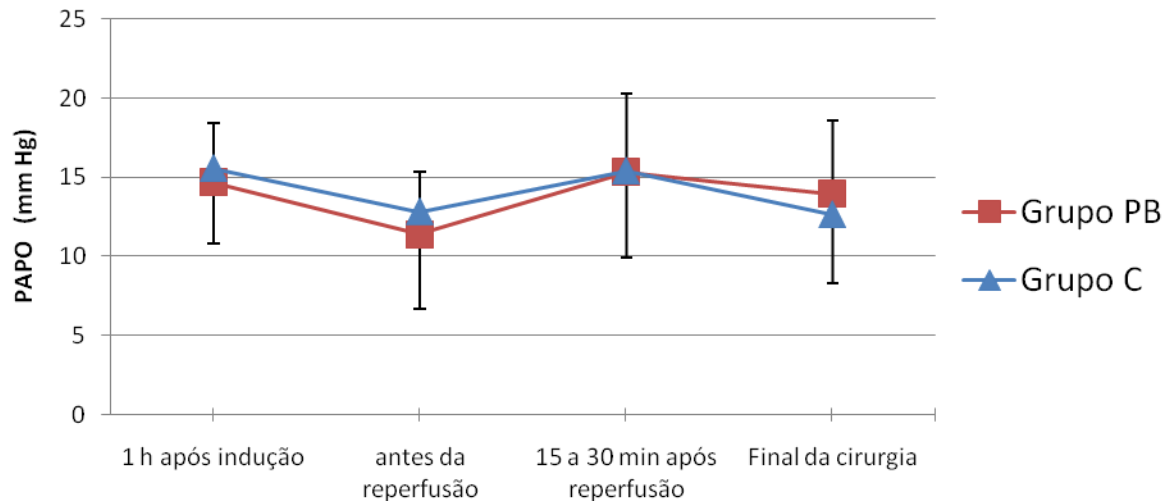


Figura 14 - Média e desvio padrão dos valores da pressão média de artéria pulmonar ocluída (PAPO) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados. Não houve diferença significativa entre momentos e grupos ($p>0,05$).

Tabela 20 - Média e desvio-padrão dos valores de pressão de artéria pulmonar ocluída nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos estudados, com indicação do número (n) de pacientes estudados em cada momento.

Momento	PAPO (mm Hg)	
	Grupo	
	C	PB
Após 1 h da indução	17±4 (n=19)	14±2 (n=23)
Antes da reperusão do enxerto	13±5 (n=7)	13±3 (n=12)
15 a 30 min após reperusão do enxerto	15±7 (n=10)	16±4 (n=12)
Final da cirurgia	12±2 (n=12)	16±3 (n=16)

Não houve diferença significativa entre grupos e momentos ($p>0,05$)

4.2.1.6 Débito cardíaco (DC)

Não houve diferença significativa entre grupos e momentos dos valores do débito cardíaco ($p>0,05$) (Figura 15 e Tabela 21).

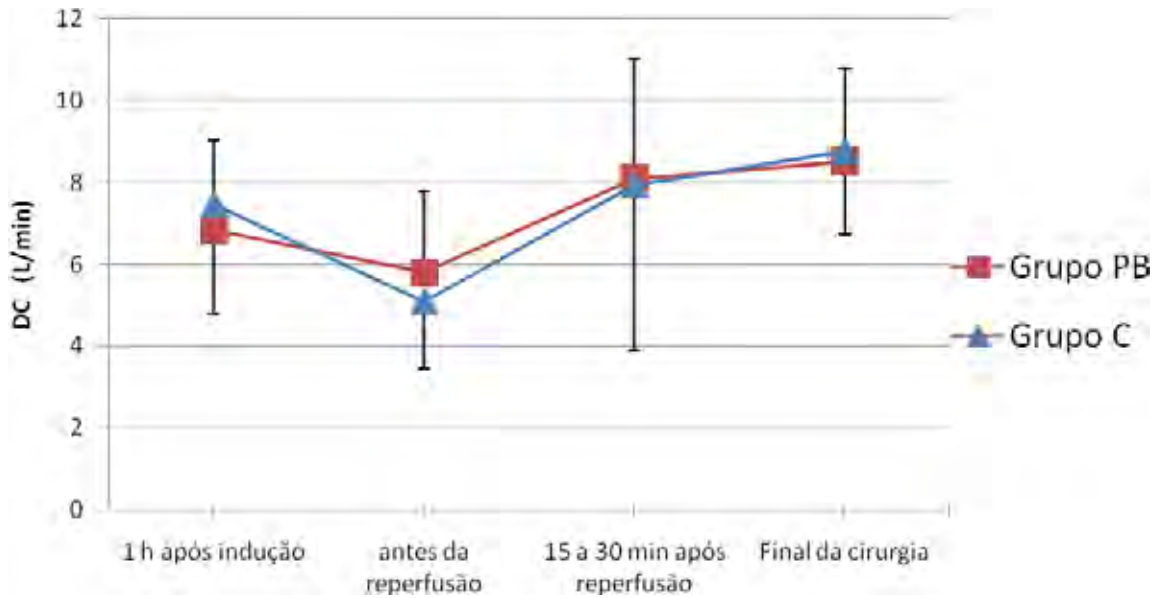


Figura 15 - Média e desvio padrão dos valores do débito cardíaco (DC) nos grupos convencional (C) e piggyback (PB) nos momentos estudados. Não houve diferença significativa entre momentos e grupos ($p>0,05$).

Tabela 21 - Média e desvio padrão dos valores do débito cardíaco nos grupos convencional (C) e piggyback (PB) nos momentos estudados, com indicação do número (n) de pacientes estudados em cada momento.

Momento	DC (L/min)	
	Grupo	
	C	PB
Após 1 h da indução	9,5±3,6 (n=20)	6,6±2,4 (n=25)
Antes da reperfusão do enxerto	7,1±4,3 (n=10)	6,1±1,9 (n=13)
15 a 30 min após reperfusão do enxerto	6,3±3,1 (n=9)	7,9±1,3 (n=10)
Final da cirurgia	9,0±2,8 (n=17)	8,2±1,4 (n=19)

Não houve diferença significativa entre grupos e momentos ($p>0,05$)

4.2.1.7 Duração da cirurgia, a anestesia e fase anepática

A duração da cirurgia, a anestesia e fase anepática foi significativamente maior no grupo PB em relação ao grupo C ($p < 0,05$), conforme se verifica na Tabela 22.

Tabela 22 - Média e desvio padrão dos valores da duração da cirurgia, anestesia e fase anepática nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p.

Duração (min)	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Cirurgia	351±79	440±91	<0,001
Anestesia	480±75	552±89	0,001
Fase anepática	70,0±17,9	96,1±23,8	<0,001

Teste t de Student

4.2.1.8 Volume de infusão dos líquidos utilizados na expansão volêmica

No período intraoperatório, o volume de infusão de colóides e cristalóides foi semelhante nos dois grupos ($p > 0,05$) (Figura 16). O volume de infusão pelo tipo de colóide utilizado também não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 23).

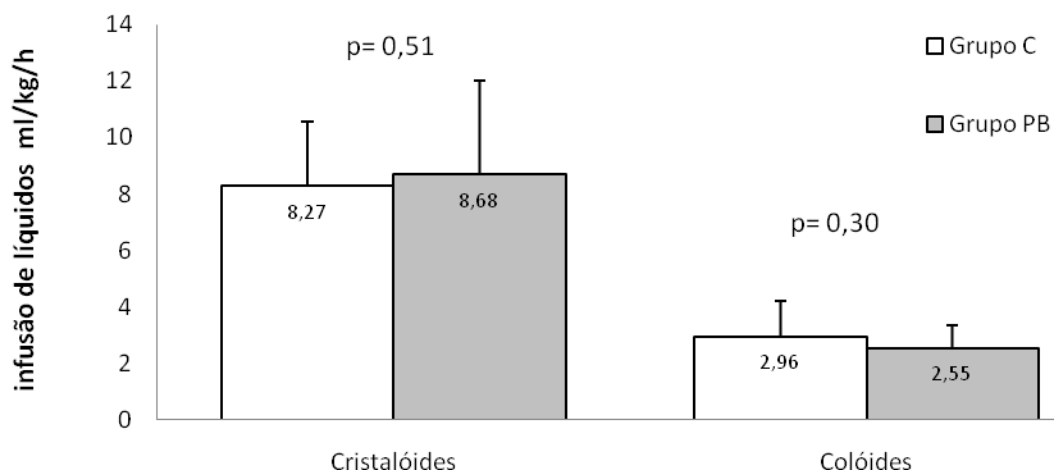


Figura 16 - Média e desvio padrão dos volumes de infusão de cristalóides e colóides no intraoperatório nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p pelo teste t de Student

Tabela 23 - Mediana, mínimo e máximo, entre colchetes, dos valores dos volumes infundidos para os diferentes tipos de colóides nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p.

Tipo de colóide (ml)	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Albumina	0[0-88]	0[0-0]	0,44
Amidohidroxietílico 200/0,5	0[0-1000]	0[0-0]	0,13
Amidohidroxietílico 130/0,4	0[0-1500]	1500[375-1500]	0,22
Manitol	250[162-250]	250[0-262]	0,98

Não houve diferença significativa entre grupos ($p > 0,05$). Teste de Mann-Whitney

4.2.1.9 Débito urinário

O débito urinário foi semelhante nos grupos nos períodos estudados, sem diferença significativa entre grupos ($p > 0,05$). Em ambos os grupos, o débito urinário aumentou na fase neo-hepática, conforme mostra a Figura 17.

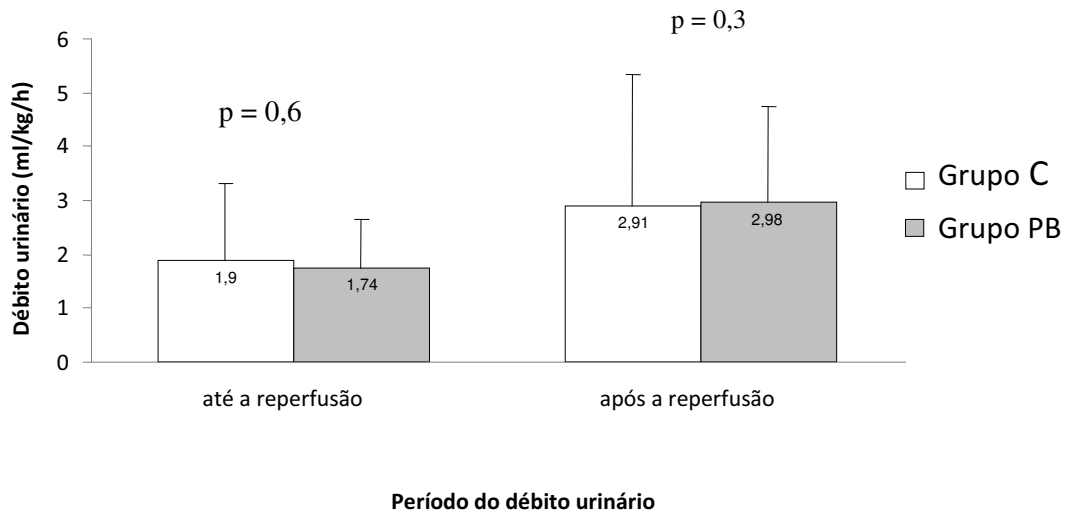


Figura 17 - Média e desvio padrão dos valores do débito urinário do início da cirurgia até a reperfusão do enxerto e após a reperfusão do enxerto até o final da cirurgia nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p pelo teste t de Student.

4.2.1.10 Local da desintubação traqueal

O número e a proporção de pacientes que tiveram desintubação traqueal realizada na sala de operação e Unidade de Terapia Intensiva nos grupos são vistos na Tabela 24. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$). Na grande maioria ($> 70\%$), a desintubação traqueal foi realizada na sala operatória. No grupo C, um paciente apresentou instabilidade hemodinâmica e foi submetido à reintubação traqueal duas horas após o término do transplante. No grupo PB, dois pacientes foram submetidos à reintubação traqueal na sala de operação, sendo um por curarização residual e outro por instabilidade hemodinâmica.

Tabela 24 - Número (n) e proporção de pacientes com desintubação traqueal na sala de operação (SO) e Unidade de Terapia Intensiva (UTI) após transplante hepático nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB)

Local da desintubação traqueal	Grupos	
	C	PB
	n (%)	n (%)
SO	24 (77,4)	21 (72,4)
UTI	7 (22,6)	8 (27,6)

$\chi^2=0,20$; $p=0,65$

4.2.1.11 Consumo de hemocomponentes

Não houve diferença significativa no consumo de hemocomponentes entre os grupos no intraoperatório ($p>0,05$), com exceção do número de concentrados de hemácias que foi significativamente maior no grupo PB ($p<0,05$). As medianas, valores mínimos e máximos de utilização de hemocomponentes, bem como o valor de p, são apresentados na Tabela 25.

Tabela 25 - Mediana, mínimo e máximo, entre colchetes, do consumo de hemocomponentes no intraoperatório nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação do valor de p.

Hemocomponente (unidades)	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Concentrado de hemáceas	0 [0-6]	1 [0-12]	0,026
Plasma fresco congelado	0 [0-6]	0 [0-6]	0,52
Crioprecipitado	0 [0-6]	0 [0-6]	0,88
Plaquetas	0 [0-7]	0 [0-7]	0,65

Teste de Mann-Whitney

4.2.1.12 Consumo de propofol e remifentanil

Não houve diferença significativa no consumo de propofol e remifentanil entre os grupo ($p > 0,05$), porém houve tendência de maior consumo total de propofol no grupo PB ($p = 0,06$) (Tabela 26). Quando calculou-se o consumo de propofol em função do peso do paciente e do tempo de anestesia, esta tendência não ocorreu.

Tabela 26 - Média e desvio-padrão dos valores de fármacos anestésicos utilizados durante o transplante hepático em mg e $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ referentes ao consumo de propofol e remifentanil nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com com indicação dos valores de p.

Consumo (mg)	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Propofol	202,6 \pm 100,6	251,0 \pm 97,2	0,06
Remifentanil	9,9 \pm 2,7	10,2 \pm 2,7	0,53
Consumo ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)			
Propofol	59,5 \pm 24,5	65,6 \pm 17,6	0,27
Remifentanil	0,3 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,16

Teste t de Student

4.2.1.13 Utilização de noradrenalina

Não houve diferença significativa na proporção de pacientes que necessitaram noradrenalina no intraoperatório entre os grupos ($p=0,45$) (Tabela 27).

Tabela 27 - Porcentagem de pacientes que necessitaram da utilização de noradrenalina no intraoperatório nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Utilização de noradrenalina	Grupo	
	C	PB
	%	%
Sim	80,64	72,41
Não	19,36	27,59

$\chi^2=0,57$; $p=0,45$

4.2.1.14 Intervalo de tempo entre o início da cirurgia e a reperfusão e entre a reperfusão e o término da operação

O intervalo de tempo entre o início da cirurgia e a reperfusão do enxerto foi significativamente maior no grupo PB em relação ao grupo C ($p<0,05$), enquanto o intervalo de tempo entre a reperfusão e o término da operação foi semelhante nos dois grupos ($p>0,05$) (Tabela 28).

Tabela 28 - Média e desvio padrão dos valores referentes aos intervalos de tempo entre o início da cirurgia e a reperfusão e entre a reperfusão e o término da cirurgia nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores de p.

Intervalo de tempo (min)	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Início da operação até a reperfusão	284,0 \pm 51,1	334,5 \pm 52,2	<0,001
Após a reperfusão até o final da operação	196,1 \pm 51,2	214,1 \pm 84,8	0,32

Teste t de Student

4.2.1.15 Temperatura central

Em ambos os grupos, a temperatura central dos pacientes aumentou significativamente no final da operação em comparação com os valores pré-reperfusão ($p < 0,05$), sem diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 29).

Tabela 29 - Média e desvio padrão dos valores de temperatura central nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) nos momentos pré-reperfusão e final da operação, com indicação dos valores de p.

Temperatura central (°C)	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Pré-reperfusão	35,9±0,8	35,5±0,7	0,066
Final da cirurgia	36,9±0,8	36,7±0,7	0,30
Valor de p	<0,001	<0,001	

Teste t de Student

4.2.2 Período pós-operatório

4.2.2.1 Função renal

4.2.2.1.1 *Uréia plasmática*

A evolução dos valores séricos da uréia plasmática no pós-operatório foi semelhante em ambos os grupos ($p < 0,05$), conforme se verifica na Tabela 30, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). A partir do segundo dia do pós-operatório houve, em ambos os grupos, aumento significativo de seus valores, quando comparados com os valores do pré-operatório, que se mantiveram elevados até o décimo dia do pós-operatório ($p < 0,05$).

Tabela 30 - Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de uréia plasmática (mMol/L) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório (PO)

Momento	Grupo	
	C	PB
1 ^o dia PO	40,5[34,0;58,5]a B	47,5[38,0;74,0]a B
2 ^o dia PO	61,0[46,2;88,8]a A	56,0[44,0;103,0]a A
3 ^o dia PO	57,0[40,2;100,5]a A	64,5[49,0;118,0]a A
4 ^o dia PO	60,0[34,2;109,2]a A	55,0[42,0;117,0]a A
5 ^o dia PO	60,0[34,0;125,5]a A	48,5[41,0;106,0]a A
6 ^o dia PO	56,5[36,0;116,0]a A	57,0[42,2;125,8]a A
7 ^o dia PO	53,0[35,8;102,8]a A	64,0[42,0;132,0]a A
8 ^o dia PO	48,0[24,0;136,0]a A	58,0[42,2;138,0]a A
9 ^o dia PO	72,0[37,8;124,2]a A	78,0[57,0;132,0]a A
10 ^o dia PO	62,2[31,8;132,8]a A	78,0[54,0;118,0]a A

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.2.1.2 Creatinina plasmática e hemodiálise

No 1^o e 5^o dia do pós-operatório, os valores de creatinina plasmática foram significativamente maiores no grupo C em relação ao grupo PB ($p < 0,05$) (Tabela 31). Não houve diferença significativa entre os momentos nos grupos ($p > 0,05$). Não houve diferença significativa entre o número de pacientes que necessitou de tratamento dialítico no pós-operatório (Tabela 32).

Tabela 31 - Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de creatinina plasmática (mMol/L) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório.

Momento	Grupo	
	C	PB
1 ^o dia PO	1,0[1,0;1,7]a A	0,9[0,8;1,4]b A
2 ^o dia PO	1,3[1,0;2,3]a A	1,0[0,6;1,9]a A
3 ^o dia PO	1,4[1,0;2,5]a A	1,2[0,7;2,4]a A
4 ^o dia PO	1,2[1,0;2,4]a A	1,0[0,7;2,3]a A
5 ^o dia PO	1,6[0,9;2,4]a A	0,9[0,8;1,7]b A
6 ^o dia PO	1,5[0,9;2,5]a A	1,0[0,8;1,8]a A
7 ^o dia PO	1,6[0,9;2,5]a A	0,9[0,8;1,9]a A
8 ^o dia PO	1,2[0,8;2,6]a A	1,0[0,7;1,5]a A
9 ^o dia PO	1,2[0,9;2,4]a A	1,2[0,8;1,8]a A
10 ^o dia PO	1,2[0,9;1,6]a A	1,3[1,0;1,8]a A

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

Tabela 32 - Número de pacientes (n) e proporção dos pacientes que apresentaram alterações dos valores de creatinina plasmática no pós-operatório e aqueles que necessitaram de hemodiálise nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Evento	Grupo	
	C n (%)	PB n (%)
Creatinina > 50% do pré-operatório	10 (32)	7 (24)
Creatinina > 1,5m (Mol/L) sem alteração prévia	17 (54)	12 (41)
Necessitaram de diálise	3 (9,6)	5 (17)

4.2.2.2 Função hepática

4.2.2.2.1 *Tempo de protrombina*

Houve diminuição progressiva e significativa do tempo de protrombina no grupo C, enquanto no grupo PB houve diminuição significativa de seus valores apenas no 8º e 10º dias do pós-operatório em relação ao 1º dia do pós-operatório ($p < 0,05$). Nos 7º e 10º dias do pós-operatório, o TP foi maior no grupo PB em comparação com o grupo C ($p < 0,05$), conforme mostra a Tabela 33.

Tabela 33 - Mediana, 1º e 3º quartis referentes aos valores do tempo de protrombina (segundos) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório.

Momento	Grupo	
	C	PB
1º dia PO	31,7[20,7;44,2]a A	29,4[22,4;40,8]a A
2º dia PO	20,4[14,9;28,6]]a B	23,2[19,9;30,8]a A
3º dia PO	18,7[13,9;23,4]a C	20,6[15,9;22,6]a AB
4º dia PO	16,6[13,6;19,9]a D	18,8[16,0;20,4]a AB
5º dia PO	16,0[13,3;19,8]a D	17,6[15,5;21,2]a AB
6º dia PO	17,6[13,8;18,3]a DE	16,6[15,2;24,2]a AB
7º dia PO	14,6[13,6;17,4]b E	17,3[14,9;22,3]a AB
8º dia PO	15,2[12,3;19,3]a E	17,8[14,4;21,6]a B
9º dia PO	15,2[13,4;17,8]a E	18,0[15,8;21,9]a AB
10º dia PO	13,8[13,0;14,9]b F	17,4 [14,5;20,4]a B

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.2.2.2 Razão de normalização internacional (RNI)

Houve diminuição significativa dos valores do RNI em ambos os grupos ao longo do pós-operatório ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$), conforme mostra a Tabela 34.

Tabela 34 - Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de RNI nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório.

Momento	Grupo	
	C	PB
1 ^o dia PO	3,4[1,9;4,6]a A	2,7[2,1;3,6]a A
2 ^o dia PO	1,9[1,4;2,8]]a B	1,8[1,6;2,5]a B
3 ^o dia PO	1,7[1,2;2,1]a C	1,6[1,3;1,9]a C
4 ^o dia PO	1,5[1,2;1,9]a E	1,4[1,3;1,6]a C
5 ^o dia PO	1,4[1,2;1,8]a E	1,4[1,2;1,7]a C
6 ^o dia PO	1,6[1,3;1,7]a D	1,3[1,2;1,9]a C
7 ^o dia PO	1,3[1,2;1,6]a F	1,3[1,2;1,7]a C
8 ^o dia PO	1,4[1,1;1,7]a F	1,4[1,2;1,6]a C
9 ^o dia PO	1,4[1,2;1,6]a F	1,4[1,2;1,7]a C
10 ^o dia PO	1,3[1,2;1,4]a F	1,3 [1,2;1,6]a C

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.2.3 Lesão de reperfusão

4.2.2.3.1 *Aspartatoaminotransferase*

Houve diminuição significativa e gradual da AST em ambos os grupos ($p < 0,05$), sem diferença significativa entre grupos ($p > 0,05$), conforme mostra a Tabela 35.

Tabela 35 - Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de aspartatoaminotransferase (AST) (U/L) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório.

Momento	Grupo	
	C	PB
1 ^o dia PO	2310 [1062; 3530]a A	1709 [559; 3095]a A
2 ^o dia PO	1340 [667; 1900]a B	873 [354; 1380]a B
3 ^o dia PO	499 [241; 827]a C	298 [160; 557]a C
4 ^o dia PO	228 [120; 293]a D	158 [88; 356]a D
5 ^o dia PO	100 [51; 142]a E	118 [59; 202]a E
6 ^o dia PO	70 [52; 106]a F	126 [41; 202]a E
7 ^o dia PO	53 [41; 111]a G	89 [51; 139]a E
8 ^o dia PO	46 [39; 89]a H	68 [27; 94]a E
9 ^o dia PO	40 [30; 66]a H	48 [27; 90]a E
10 ^o dia PO	39 [24; 64]a I	39 [22; 74]a F

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.2.3.2 *Alaninaminotransferase (ALT)*

Houve diminuição significativa e gradual dos valores da ALT no pós-operatório nos dois grupos ($p < 0,05$), sem diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 36).

Tabela 36 - Mediana, 1^o e 3^o quartis dos valores de referentes à alaninaminotransferase (ALT) (U/L) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório.

Momento	Grupo	
	C	PB
1 ^o dia PO	1442 [883; 2192]a A	1300 [659; 2123]a A
2 ^o dia PO	1232 [666; 2018]a A	984 [360; 1841]a B
3 ^o dia PO	901 [418;1510]a B	593 [307;1362]a C
4 ^o dia PO	460 [346; 882]a C	419 [263; 874]a D
5 ^o dia PO	345D [272; 672]a	358 [195; 697]a E
6 ^o dia PO	283 [221; 417]a E	322 [140; 536]a E
7 ^o dia PO	223 [179; 370]a F	240 [135; 397]a F
8 ^o dia PO	176 [136; 330]a F	162 [84; 319]a G
9 ^o dia PO	156 [109; 329]a F	125 [76; 280]a H
10 ^o dia PO	133 [96; 270]a G	123 [57; 365]a I

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.2.3.3 Fosfatase alcalina

Houve aumento significativo dos valores da fosfatase alcalina até o 4^o dia de pós-operatório no grupo C e até o 8^o dia do pós-operatório no grupo PB, que se mantiveram estáveis e significativamente elevados até o 10^o dia de pós-operatório nos dois grupos ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos, conforme mostra a Tabela 37.

Tabela 37 - Mediana, 1^o e 3^o quartis referentes aos valores de fosfatase alcalina (U/L) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório.

Momento	Grupo	
	C	PB
1 ^o dia PO	164[135;288]a A	150[85;256]a E
2 ^o dia PO	260[158;443]]a B	210[136;305]a D
3 ^o dia PO	415[270;516]a C	348[228;496]a C
4 ^o dia PO	451[308;640]a D	492[228;715]a B
5 ^o dia PO	576[394;838]a D	460[306;702]a B
6 ^o dia PO	636[406;706]a D	556[279;731]a B
7 ^o dia PO	604[420;732]a D	541[259;748]a B
8 ^o dia PO	610[418;783]a D	578[296;789]a A
9 ^o dia PO	612[430;853]a D	752[346;904]a A
10 ^o dia PO	662[448;822]a D	576 [304;903]a A

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.2.3.4 Bilirrubinas totais

Nos primeiros quatro dias do pós-operatório houve aumento significativo dos valores plasmáticos das bilirrubinas totais no grupo C, que se mantiveram significativamente elevados até o 10^o dia ($p < 0,05$). No grupo PB, os valores das bilirrubinas totais permaneceram sem alteração significativa no pós-operatório, com exceção do 2^o dia do pós-operatório, quando diminuíram significativamente ($p < 0,05$). Nos 1^o, 3^o, 4^o e 7^o dias de pós-operatório, seus valores no grupo PB foram significativamente mais elevados que os do grupo C ($p < 0,05$) (Tabela 38).

Tabela 38 - Mediana, 1^o e 3^o quartis dos valores referentes à bilirrubina total plasmática (mg/dL) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) no pós-operatório.

Momento	Grupo	
	C	PB
1 ^o dia PO	2,3[1,8;3,1]b	5,3[3,6;6,9]a
	C	A
2 ^o dia PO	2,8[1,9;3,8]a	4,2[1,9;8,1]a
	C	B
3 ^o dia PO	2,8[1,6;5,0]b	6,4[2,4;9,0]a
	B	A
4 ^o dia PO	3,8[2,2;5,7]b	6,3[2,6;10,1]a
	A	A
5 ^o dia PO	4,9[2,8;6,6]b	9,7[3,3;11,6]b
	A	A
6 ^o dia PO	5,1[3,3;8,2]a	10,8[3,4;16,7]a
	A	A
7 ^o dia PO	5,3[1,5;9,0]b	11,3[2,7;17,8]a
	A	A
8 ^o dia PO	4,8[1,4;11,5]a	9,0[2,9;20,8]a
	A	A
9 ^o dia PO	4,7[2,4;11,9]a	9,0[2,6;22,2]a
	A	A
10 ^o dia PO	4,6[1,8;14,7]a	6,1 [2,9;16,1]a
	A	A

Letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa entre momentos ($p < 0,05$)

4.2.2.4 Utilização de hemocomponentes

Não houve diferença significativa no consumo de hemocomponentes entre os grupos no pós-operatório ($p > 0,05$). Os valores de utilização de hemocomponentes, bem como o valor de p , são apresentados na Tabela 39.

Tabela 39 - Mediana, mínimo e máximo, entre colchetes, do número de unidades dos hemocomponentes utilizados no pós-operatório nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação do valor de p.

Hemocomponente (unidades)	Grupo		Valor de p
	C	PB	
Concentrado de hemácias	1[0-10]	2[0-26]	0,78
Plasma fresco congelado	0[0-9]	0[0-20]	0,90
Crioprecipitado	0[0-7]	0[0-20]	0,88
Plaquetas	0[0-9]	0[0-32]	0,82

Teste de Mann-Whitney

4.2.2.5 Tempo de permanência dos pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

Não houve diferença significativa do tempo de permanência dos pacientes na UTI entre os grupos, com média de permanência de cinco dias ($p > 0,05$) (Tabela 40).

Tabela 40 - Tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores médio, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e de p.

Tempo de permanência na UTI (dias)	Grupo	
	C n=31	PB n=29
Mínima	1	1
Máxima	26	19
Média \pm SD	5,0 \pm 4,9	5,1 \pm 4,2
Mediana	4	3

Teste t de Student; $p=0,95$

4.2.2.6 Tempo de permanência hospitalar

Não houve diferença significativa do tempo de permanência hospitalar entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 41).

Tabela 41 - Tempo de permanência hospitalar nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), com indicação dos valores médio, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e de p.

Tempo de permanência hospitalar (dias)	Grupo	
	C n=31	PB n=29
Mínima	1	2
Máxima	46	48
Média ± SD	15,7±10,4	16,6±11,3
Mediana	11	13
Valor de p	0,75	

4.2.2.7 Sobrevida do enxerto

Não houve diferença significativa da sobrevida atuarial do enxerto entre os grupos (Figura 16) ($p > 0,05$). A sobrevida do enxerto em um, três e cinco anos nos grupos é vista na Tabela 42.

Tabela 42 - Sobrevida do enxerto em 1, 3 e 5 anos nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

Tempo (anos)	Grupo	
	C %	PB %
1	67,7%	72,4%
3	54,8%	62,1%
5	54,8%	55,9

Teste log-rank ($p=0,78$)

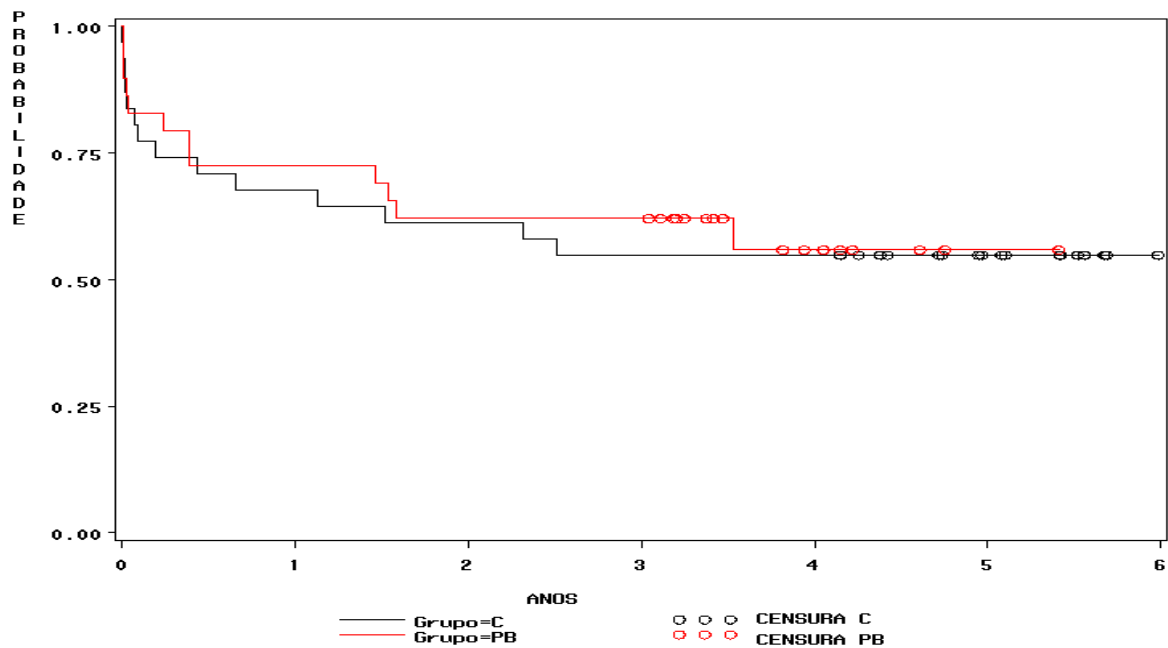


Figura 18 - Método de Kaplan-Meier ($p=0,95$) - Sobrevida do enxerto em anos nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

4.2.2.8 Sobrevida dos receptores

Não houve diferença significativa da sobrevida atuarial dos receptores nos grupos C e PB ($p>0,05$) (Figura 17). A sobrevida de um, três e cinco anos nos grupos é mostrada na Tabela 43.

Tabela 43 - Sobrevida do receptor em 30 dias, 1 e 3 anos nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB)

Tempo (anos)	Grupo	
	C	PB
	%	%
1	78,6	75,0
3	60,7	64,3
5	60,7	57,9

Teste log-rank ($p=0,94$)

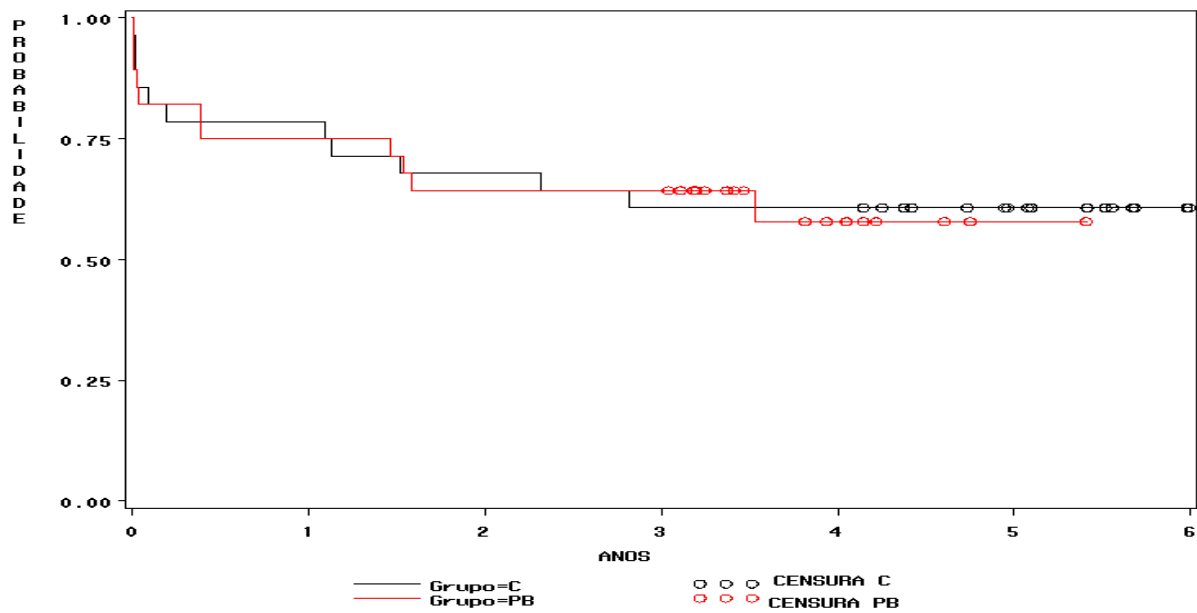


Figura 19 - Método de Kaplan Meier ($p=0,71$)-Sobrevida dos pacientes submetidos a transplante hepático nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB).

4.2.2.9 Custos financeiros do transplante hepático

Não houve diferença significativa nos custos financeiros dos transplantes hepáticos entre os grupos ($p>0,05$). Os custos são apresentados em Reais e dólares americanos (Tabela 44 e Tabela 45).

Tabela 44 - Valores dos custos em reais dos transplantes nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB) com indicação do valor médio, desvio padrão, mínimo, máximo e valor de p.

Custos em Reais	Grupo	
	C	PB
Média	32.664,27	37.575,49
Desvio padrão	17.576,40	21.852,55
Valor mínimo	15.316,32	16.436,27
Valor máximo	93.259,85	112.931,19
Valor de p	0,38	

Tabela 45 - Custo médio por transplante hepático e corrigido pelo IGP-M em 01/07/2010 em reais, convertidos em dólares americanos e corrigidos para o PIB *per capita* na paridade do poder de compra (PPC) dos países da OECD*.

	Hosp. Unimed Sorocaba
Custo médio/transplante em R\$	R\$ 35.078,26
Custo médio / transplante corrigido pelo IGP –M em R\$	R\$ 37.636,73
Custo médio/transplante em dólares americano	US\$ 15,488.00
Custo médio corrigido pelo PIB <i>per capita</i> na PPC corrigidos p/ PPC dos países da OECD*	US\$ 63,926.00

PIB – produto interno bruto

PPC – Paridade de poder de compra

OECD – *Organization for Economic Cooperation and Development*

*dados obtidos no estudo de van der Hilst et al. (2009)

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Atributos para Controle da Homogeneidade do Estudo

5.1.1 Doador

5.1.1.1 Idade

A média de idade dos doadores na pesquisa foi de 39 anos, sendo que os doadores mais idosos tinham 71 anos em ambos os grupos. Em comparação com os dados nacionais, houve proporção maior de doadores nas faixas etárias extremas (< que 18 anos e > 60 anos), proporções praticamente iguais de 41 a 60 anos enquanto de 18 a 40 anos a proporção foi menor do que as apresentadas pelo Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) (Garcia et al., 2009a). Na faixa etária dos doadores maiores de 60 anos, a média de idade foi de 13,3%, próxima a proporção de 15,7 % da *European Liver Transplantation Register* (ELTR, 2008a) e maior que 8% do RBT (Garcia et al., 2009a).

Um resumo da faixa etária dos doadores em nossa pesquisa, no Registro Brasileiro de Transplantes até o terceiro trimestre de 2009 (Garcia et al., 2009a), nos Estados Unidos da América (OPTN, 2007) e na Europa (ELTR, 2008a) é visto na Tabela 46.

A idade do doador é fator de risco para o desenvolvimento de disfunção do enxerto no pós-operatório imediato e implica em alteração na capacidade regenerativa e no aumento da gravidade e da recorrência do vírus da hepatite C (Mutimer et al., 2006). O limite da idade para doação de órgãos tem se alterado com o passar dos anos e ainda causa controvérsia. Não existe limite absoluto para a idade dos doadores para transplante de fígado. A idade dos doadores tem aumentado na Europa e nos Estados Unidos. Vários estudos têm mostrado excelente sobrevida do enxerto com doadores sexagenários (Anderson et al., 2008; Ravaioli et al., 2009), septuagenários (Cuende et al., 2002) e mesmo

octogenários (Nardo et al., 2004). Entretanto, observou-se que a longo prazo a sobrevida dos receptores é menor quando se utilizam enxertos de pacientes septuagenários (Fouzas et al., 2008).

Deschenes et al. (1999), após avaliarem biópsias hepáticas realizadas após a reperfusão, observaram que os enxertos de doadores mais idosos apresentavam lesão isquêmica maior que a dos doadores mais jovens. Seller-Perez et al. (2008) encontraram valores elevados de aspartatoaminotransferase (AST) em receptores de enxertos provenientes de doadores com mais de 65 anos, mas não encontraram aumento nas complicações e na mortalidade.

Tabela 46 - Proporção dos doadores distribuídos por faixa etária nesse estudo nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), na Associação Brasileira de transplantes de órgãos (ABTO), no ano de 2009, no *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) em 2007 e no *European Liver Transplant Register* (ELTR) em 2008.

Faixa etária dos doadores (anos)	Grupo		Total %	ABTO %	OPTN %	ELTR %
	C %	PB %				
Menor que 18	16,1	20,6	18,3	10,5	12,3	❖
18 a 40	38,7	20,6	30	42	❖	❖
41 a 60	32,2	44,8	38,3	38,8	❖	36
Maior que 60	12,9	13,7	13,3	8,7	❖	15,7

❖ Distribuição por faixa etária diferente da adotada no nosso estudo

No estudo incluiu-se um receptor com 63 anos, sem outras comorbidades, que recebeu o enxerto de doador de 71 anos, nele os tempos de isquemia foram pequenos (170 minutos de isquemia fria e 52 minutos de isquemia quente). Esse paciente permanece vivo até hoje com sobrevida superior a seis anos, o que fortalece a afirmação de que a recusa de órgãos marginais, sem a consideração das condições gerais do receptor e os tempos de isquemia, não parece ser adequada (Pratschke et al., 2009).

5.1.1.2 Exames laboratoriais

Em nosso estudo, as médias dos valores de sódio plasmático foram semelhantes nos grupos, mas no grupo PB houve 10 enxertos e no grupo C cinco provenientes de doadores com valores plasmáticos de sódio maiores que 155 mMol/L. No grupo PB, nenhum desses pacientes foi a óbito e apenas um apresentou valores de AST maiores que 1500 UI/L, o que indica que não ocorreu disfunção grave no enxerto, enquanto no grupo C dois pacientes foram a óbito, um por disfunção primária do enxerto e o outro após o retransplante e apenas um paciente apresentou valores de AST maiores que 1500 UI/L no pós operatório.

Totsuka et al (2004) identificaram como fatores preditivos independentes para perda precoce do enxerto, valores de sódio plasmático no doador cadáver maiores que 155 mMol/L, tempo de isquemia fria maior que 12 horas e tempo de isquemia quente maior que 45 minutos.

O mecanismo pelo qual a hipernatremia no doador leva à disfunção do enxerto não está bem estabelecido. Gonzales et al. (1994) sugeriram que a súbita mudança na osmolalidade extracelular no fígado enxertado de doador hipernatrêmico pode levar ao edema intracelular e sofrimento do hepatócito imediatamente após a reperfusão.

Os valores de uréia e creatinina dos doadores podem ser considerados indicadores da qualidade dos cuidados aos quais os doadores foram submetidos antes da retirada dos órgãos. A disfunção renal geralmente é pré-renal e tem como causa principal a desidratação, secundária às medidas realizadas para proteção cerebral antes da morte encefálica, à perda urinária pelo diabetes insípido, à hiperglicemia ou ainda ao sangramento resultante do trauma que gerou a morte (Correa, 2006) ou mesmo pela ausência de cuidados específicos devida a carência de leitos em unidade de terapia intensiva, comum nos serviços públicos do país. Em nosso estudo, os valores médios aumentados da creatinina

e uréia plasmáticas dos doadores demonstram que alguns já apresentavam insuficiência renal.

Os valores médios das transaminases ALT e AST nos doadores estavam aumentados, em relação aos valores normais, nos grupos C e PB, sem diferença significativa entre os grupos. Apenas um doador do grupo PB apresentou valores muito elevados de ALT e AST, de 260 e 465 UI/L respectivamente. Esse doador tinha 21 anos e, além dos valores elevados de ALT e AST, apresentava sódio plasmático de 184 mMol/L e creatinina de 2,3 mMol/L. Este enxerto foi transplantado em paciente de 60 anos após 15 horas de isquemia fria. Essa paciente atualmente esta bem, apesar da necessidade de diálise no pós-operatório e do prolongado período de internação hospitalar de 48 dias com 19 dias na Unidade de Terapia Intensiva, o que gerou os maiores custos financeiros do grupo PB.

Testes alterados da função hepática são frequentemente encontrados nos doadores, tendo como causas a instabilidade hemodinâmica e a presença de esteatose e sepsis. Não estão definidos os valores de transaminases que contra indicam a utilização do enxerto. Valores normais ou próximos ao normal também não são garantia de que não exista lesão do parênquima hepático (Durand et al., 2008). Nos casos em que ocorre grande aumento das transaminases é importante considerar as condições hemodinâmicas do doador. O rápido declínio das transaminases séricas pode indicar resolução da lesão hepática e a utilização do enxerto deve ser considerada (Durand et al., 2008).

O tempo de protrombina e o RNI alterados em pacientes com traumatismo cerebral não são contra indicações para a utilização do enxerto, pois essas alterações provavelmente estão relacionadas mais ao quadro de coagulação intravascular disseminada, que pode ocorrer no paciente com morte encefálica, do que à disfunção do fígado (Durand et al., 2008).

Doadores não devem ser descartados em virtude de valores elevados da gama glutamiltranspeptidase (GGT). Entretanto, no Consenso de Paris, em

2007, ficou estabelecido que enxertos provenientes de doadores com valores de GGT maiores que 200 UI/L necessitam de análise criteriosa sobre sua utilização, devendo-se avaliar os resultados da biópsia, a história de alcoolismo e a presença ou não de esteatose (Durand et al., 2008). Nos doadores, no presente estudo, não foram determinados os valores de GGT.

5.1.1.3 Utilização e consumo de fármacos vasoativos

Quanto as médias dos valores das doses de infusão de dopamina, verificou-se que nos doadores do grupo PB utilizaram-se doses significativamente maiores, de $7,3 \pm 5,3$ $\mu\text{g/kg/min}$, em comparação com o grupo C, de $3,7 \pm 3,1$ $\mu\text{g/kg/min}$. Esse fato poderia induzir ao raciocínio de que os pacientes do grupo PB poderiam estar em pior “estado hemodinâmico”, com conseqüente maior possibilidade de piora da oxigenação do enxerto, maior grau de lesão pós-reperfusão e em maior risco de disfunção primária do enxerto. Porém, quando se avaliou a utilização de dopamina, distribuindo-se os doadores de acordo com a velocidade de infusão para efeitos α , β e dopaminérgico, não houve diferença significativa entre os grupos e além disso, as médias dos valores de infusão de dopamina não excederam 10 $\mu\text{g/kg/min}$. Somente em dois doadores do grupo PB utilizaram-se doses maiores que 10 $\mu\text{g/kg/min}$ de dopamina e em nenhum paciente no grupo C. Portanto, apesar da diferença significativa em relação as médias utilizadas, do ponto de vista clínico, parece não haver importância.

A utilização de fármacos vasopressores tem o intuito de manter valores pressóricos adequados e a perfusão dos órgãos nobres, enquanto se aguarda o momento da extração do fígado. A necessidade de utilização desses fármacos depende de inúmeros fatores, como idade do doador, tempo de internação em UTI, causa da morte, doenças associadas, etc. Os fármacos mais utilizados para esse fim são a noradrenalina e a dopamina.

A dopamina é agonista dose-relacionada para os três tipos de adrenoreceptores, α , β e dopaminérgico e sua ação predominantemente desejada pode ser modificada alterando-se a velocidade de infusão. Os receptores dopa são os mais sensíveis, seguidos pelos beta e, por fim, os receptores alfa. A infusão de doses superiores a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ estimulam predominantemente os receptores alfa-adrenérgicos e produzem significativa vasoconstrição periférica.

Totsuka et al., em 1994, analisaram, entre outros fatores, o uso de dopamina em doses maiores que 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pelos doadores e não encontraram diferença significativa quanto a perda do enxerto. Entretanto, alguns autores afirmam que doses superiores à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de dopamina é critério maior para a definição de fígados “marginais” (Rocha et al., 2004). Por outro lado, em estudo em suínos sob anestesia, verificou-se que doses crescentes de dopamina (3 a 30 $\mu\text{g} /\text{kg}/\text{min}$) promovem aumento linear dos fluxos arterial hepático, venoso portal e sanguíneo hepático total, o que sugere que o uso de altas doses de dopamina, em doadores de órgãos, não é fator impeditivo para a utilização dos enxertos (Giullian et al., 2000).

5.1.1.4 Causas de óbito

As causas de morte dos doadores não diferiram significativamente nos grupos C e PB e foram semelhantes em todo o Brasil (ABTO) e também nos Estados Unidos da América (OPTN), sendo as causas neurológicas por acidente vascular cerebral e trauma crânio-encefálico as principais responsáveis pelos óbitos. As causas de óbito dos doadores no estudo e os dados da ABTO e da OPTN são apresentadose na Tabela 47 (OPTN, 2008b; Garcia et al., 2009a).

Não se sabe se a causa do óbito do doador interfere na qualidade do enxerto ou na sobrevida dos pacientes, o que deve influenciar são as comorbidades. Mais importante que a causa da morte são as condições hemodinâmicas e de oxigenação e também a apresentação por parte do doador

de alguma intercorrência ou alteração metabólica que proporcionasse sofrimento ao enxerto.

Tabela 47 Proporção das causas de óbito dos doadores dos grupos convencional (C), *piggyback* (PB), da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) no ano de 2009 e *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) no ano de 2008.

Causa do óbito	Grupo		RBT	OPTN
	C	PB	%	%
	%	%		
Acidente vascular cerebral	41,9	48,3	50	40,5
Traumatismo crâneo-encefálico	32,2	31	38	38,9
Hemorragia subaracnóidea	6,5	6,8	❖	❖
Ferimento por arma de fogo	6,5	0	❖	❖
Anóxia	❖		❖	17,4
Outras	13	13,8	12	3,2

❖ Distribuição por faixa etária diferente da adotada no estudo

5.1.1.5 Duração da isquemia fria e quente dos enxertos

A interrupção do fluxo do sangue de um órgão, determinando a falta de oxigênio e de fonte nutriente, é fenômeno inerente a procedimentos cirúrgicos diversos. No transplante hepático, o período isquêmico pode ser particularmente longo. Uma vez que o fluxo do sangue e o aporte de oxigênio são reestabelecidos, a reperfusão agrava a lesão causada pelo período isquêmico, piorando os danos celulares. Esse fenômeno é conhecido como lesão de isquemia-reperfusão e tem efeito direto na viabilidade do fígado (Montalvo-Jave et al., 2008).

Durante o período isquêmico, a ocorrência de mudanças funcionais nas células diminuem a fosforilação oxidativa, que resulta em depleção e desorganização do trifosfato de adenosina (ATP) na homeostase do cálcio. Os efeitos deletérios da modificação do catabolismo do ATP são aumentados pela produção de radicais livres do oxigênio, de citocinas, de moléculas de adesão e de agentes vasoativos (endotelina e tromboxano-A₂). Essas alterações são

acompanhadas por diminuição de substâncias citoproliferativas, incluindo-se o óxido nítrico e a prostaciclina. A morte celular hepática ocorre devido à necrose e/ou apoptose. Por isso, cada minuto acrescentado ao tempo de isquemia, aumenta a possibilidade de disfunção do enxerto após a reperfusão (Montalvo-Jave et al., 2008).

O tempo médio de isquemia fria entre dos grupos C, de 524 min, e PB, de 597 min, não apresentou diferença significativa e foi semelhante ao encontrado em outros estudos (Remiszewski et al., 2006; Mehrabi et al., 2009). Entretanto, quase 25% dos enxertos tiveram tempo de isquemia fria superior a 12 horas (Tabela 9).

Nos centros europeus, a média do tempo de isquemia fria foi reduzida de 570 minutos para 470 minutos na década passada (Adam et al., 2000). Resultado semelhante tem sido encontrado nos Estados Unidos (OPTN, 2008b).

O intervalo de tempo de isquemia fria parece ser bom preditor do funcionamento primário ou não do enxerto e de sua sobrevida (Totsuka et al., 2002; Pedotti et al., 2004). Estudo de meta-análise realizado por Stahl et al. (2008) confirmou que o intervalo de tempo da isquemia fria é o atributo mais importante para a definição da utilização ou não do órgão. Os autores têm demonstrado que o prolongamento do tempo de isquemia fria durante a preservação do enxerto predispõe à infecção bacteriana (Nuno et al., 1995) e a complicações nas vias biliares (Park et al., 2008) e na artéria hepática (Carrasco et al., 1996), além de aumentar a frequência do não funcionamento primário do enxerto (Adam et al., 1992; Chen et al., 2007; Durand et al., 2008).

Intervalo de tempo de isquemia fria maior que 15 horas está associado ao aumento do risco de não funcionamento primário do enxerto e de redução de sua sobrevida (Strasberg et al., 1994; ELTR, 2008b). Os registros europeus de transplante hepático demonstram que a sobrevida em cinco anos dos receptores foi de 57%, quando o intervalo tempo de isquemia fria foi superior a 15 horas,

de 64%, quando o intervalo de tempo de isquemia fria foi de 12 a 15 horas e de 67%, quando abaixo de 12 horas (ELTR, 2008b).

O intervalo de tempo de isquemia fria pode ser alterado pela logística do sistema de captação de órgãos. A distância entre o local da captação e o da realização do transplante tem efeito direto sobre o intervalo de tempo da isquemia fria e sobre a taxa de sobrevida do enxerto (Totsuka et al., 2002). Importante também é o meio de transporte utilizado (carro, avião ou helicóptero) do órgão a ser transplantado no intervalo de tempo para a realização do transplante.

Colaborou para o aumento do tempo de isquemia fria à distância entre as cidades onde foram feitos a captação e o transplante e também ao meio de transporte empregado (terrestre). Na maioria das vezes, a Central de Transplantes não coloca a disposição aeronaves ou helicópteros para o transporte de órgãos, o que acarreta aumento importante no intervalo de tempo para a operação.

A lista de espera de órgãos no Estado de São Paulo é dividida em duas partes distintas: a da grande São Paulo (Regional I) e a do interior (Regional II). Os órgãos colocados a disposição pela central de transplantes no interior do Estado são ofertados aos pacientes inscritos na fila do interior, exceto nos casos de “priorização”, quando então o enxerto é destinado a situações de emergência estabelecidas pelo Ministério da Saúde. Devido à grande extensão do interior do Estado de São Paulo, algumas vezes o tempo de deslocamento entre uma cidade e outra superou sete horas.

Novos métodos surgiram com o intuito de diminuir os efeitos deletérios da isquemia fria. Entre eles, destaca-se a perfusão com soluções normotérmicas com bomba extracorpórea (Brockmann et al., 2009; Tolboom et al., 2009), o que poderá viabilizar a ampliação da utilização de enxertos de doadores com morte cardíaca. Contudo, mais estudos são necessários para a sua implementação.

O intervalo de tempo médio de isquemia quente no grupo C foi de 60 minutos e no PB de 64 minutos (Figura 6). Vários pesquisadores mostraram diminuição do tempo de isquemia quente na técnica *piggyback*, graças ao número menor de anastomoses a serem realizadas por essa técnica (Jovine et al., 1997; Lerut et al., 1997; Miyamoto et al., 2004). Entretanto, Khan et al (2006) não encontraram diferença no tempo de isquemia quente em estudo com 384 pacientes. Em nosso estudo não encontramos diferença significativa, mas deve-se considerar que a técnica *piggyback* não era a técnica que a equipe cirúrgica praticava rotineiramente, estando, portanto, no período da curva de aprendizado.

O tempo de isquemia quente é variável entre os serviços transplantadores e é mostrado na

Tabela 48.

Tabela 48 Revisão da literatura com autor, ano, nº de pacientes estudados (n) e tempos de isquemia fria e quente pelas técnicas convencional (C) e *piggyback* (PB).

Pesquisador, ano (n)	Tempos de isquemia			
	Fria (h)		Quente (min)	
	C	PB	C	PB
Jovine et al., 1997 (39)			60	48
Zieniewicz et al., 2002 (79)			78	58,4
Miyamoto et al., 2004 (167)	10,7 *	8,9	63	54
Khan et al., 2006 (384)	11,5	10,7	44	43
Mehrabi et al., 2009 (500)				57

*com *bypass* venovenoso

No período da isquemia quente ocorre aumento da temperatura do enxerto. Em aproximadamente 40 minutos na cavidade abdominal a temperatura do enxerto atinge 20°C, com consequente aumento da taxa metabólica, na ausência de perfusão sanguínea. Tempo de isquemia quente superior a 150 minutos é considerado fator de risco absoluto para disfunção grave do enxerto (Gayotto & Leitão, 2001).

O tempo de isquemia quente tem impacto significativo na qualidade da função inicial do enxerto (Platz et al., 1997) e é influenciado pela técnica

cirúrgica empregada, por disproporções entre as estruturas do enxerto e do receptor e pela habilidade da equipe cirúrgica.

O mecanismo pelo qual a lesão celular se inicia na isquemia quente é diferente do da isquemia fria. Enquanto a lesão na isquemia fria se inicia pelas células endoteliais sinusoidais, a lesão da isquemia quente se inicia pelos hepatócitos (Clavien, 1998; Glantzounis et al., 2004).

É controverso afirmar o grau de contribuição do intervalo de tempo de isquemia quente na lesão hepática ou da via biliar. Zhao et al. (2009) realizaram estudo em ratos para avaliar as alterações ocorridas no trato biliar causadas por isquemia quente e reperfusão, utilizando um modelo de autotransplante hepático, que permitiu a exclusão dos efeitos da infecção e rejeição imunológica. Concluíram que o tempo de isquemia quente é um dos fatores que resultam em alterações da via biliar.

Uma das vantagens atribuídas à técnica *piggyback* é o menor tempo de isquemia quente, proporcionado por uma anastomose a menos por ser realizada na veia cava (Jovine et al., 1997; Zieniewicz et al., 2002). Entretanto, não se identificou diferença significativa entre os grupos estudados.

5.1.1.6 Transplante e fígados “marginais”

No estudo, 73% dos enxertos utilizados já haviam sido ofertados a outras equipes transplantadoras que participavam da fila única do interior do Estado de São Paulo e as causas da recusa estão descritas na Tabela 10. Somente foram descritos os casos em que a recusa foi consequente a alterações nos doadores. Entretanto, a utilização do fígado desses doadores permitiu que muitos pacientes pudessem beneficiar-se do transplante hepático.

A equipe cirúrgica em que trabalhamos foi pioneira no Brasil em utilizar fígados “marginais”. Os resultados obtidos comprovaram que a utilização de enxertos que haviam sido recusados por outras equipes, não

alteraram a função inicial do enxerto e a sobrevida inicial dos pacientes inicial dos pacientes (Ferraz-Neto et al., 2002).

O serviço de transplantes de Sorocaba iniciou os seus trabalhos no ano de 2003. O número de inscritos foi sempre pequeno em comparação com os de outros serviços do interior do Estado, devido ao fato de estarem funcionando a muito mais tempo. Entretanto, a relação entre a proporção de pacientes transplantados/inscritos nas listas de espera das equipes transplantadoras foi maior no serviço de Sorocaba (Tabela 11), indicando que apesar do serviço ser novo e ter pacientes de posição distante na lista de espera, estes eram transplantados antes de outros com posição anterior à sua em outros serviços. Cabe lembrar aqui, que na época do estudo a distribuição dos enxertos era pela data de entrada na lista e não pelo escore MELD, como é feita nos dias de hoje. Chegamos a transplantar uma paciente cuja posição na fila era 635, devido à recusa do fígado pelas demais equipes, essa paciente vive até os dias atuais com boa qualidade de vida.

No passado, o doador ideal deveria ter idade inferior a 40 anos e como causa da morte o trauma. Somente era admitido como doador aquele que apresentasse morte encefálica. Não se admitiam doador vivo, portador de mínimo grau de esteatose do fígado, de lesão hepática crônica e de doença transmissível (Workgroup, 2005; Feng et al., 2006).

A utilização de fígados subótimos ou “marginais” é hoje opção significativa para a diminuição das filas de espera de órgãos pelo aumento do número de transplantes que, por sua vez, é acompanhada por diminuição da mortalidade dos pacientes que aguardam na lista de espera. Por outro lado, a ampliação dos critérios para definir a utilização dos enxertos pode trazer riscos de maior incidência de disfunção do órgão e de mortalidade dos receptores (Pratschke et al., 2009).

Em 2004, aceitavam-se como critérios maiores para definição do doador “marginal” a idade acima de 55 anos, o peso acima de 100 kg, o valor de

AST acima de 150UI/L, a bilirrubina total plasmática acima de 2 mg/dL, o sódio plasmático maior que 160 mMol/L, intubação traqueal por o período de tempo maior que cinco dias, a pressão arterial média (PAM) inferior a 60 mm Hg por período superior a uma hora, a infusão de dopamina em doses maiores que 10 µg/kg/min, a infusão de dobutamina ou noradrenalina, a presença de infecção e a presença , na biópsia de congelação do fígado, de macroesteatose em mais de 30% dos hepatócitos. Como critérios menores, consideravam-se o uso de dopamina em doses menores que 10µg/kg/min, a história de alcoolismo ou o uso de drogas ilícitas, o período de intubação traqueal de quatro dias e a ocorrência de parada cardíaca na ausência de outros critérios maiores. O doador ideal era aquele que apresentava até três critérios menores ou dois critérios menores e um maior. Os pacientes que apresentavam três critérios maiores ou um maior e três menores ou dois menores e dois maiores eram considerados doadores marginais (Rocha et al., 2004).

Afonso et al. (2008a) realizaram estudo para avaliação do impacto dos fatores de risco dos doadores na sobrevivência dos pacientes e na ocorrência de retransplantes. Considerara-se como fatores de risco no doador, a idade acima de 60 anos, o índice de massa corpórea maior que 30, os valores do sódio plasmático maiores que 155 mMol/L, o tempo de isquemia fria maior que 12 horas e um período de permanência na unidade de terapia intensiva maior que quatro dias. Os pacientes foram classificados em quatro grupos: I, nenhum fator de risco; II, presença de um fator de risco; III, dois fatores de risco; IV, três ou mais fatores de risco. A taxa de sobrevivência nos primeiros 30 dias foi de 83,76% e 12 retransplantes foram requeridos (10,25%). Comparando-se os quatro grupos, a sobrevida dos pacientes e as taxas de retransplantes foram similares. Os autores relatam que os fatores de risco cumulativos não mostraram nenhum impacto na sobrevivência em 30 dias do receptor ou na necessidade de retransplante. Entretanto, não foi avaliada a sobrevida em intervalos maiores.

Devido a falta de órgãos para transplante, esforços devem ser feitos também, por exemplo, para a redução dos tempos de isquemia do órgão doador, além do desenvolvimento de estratégias terapêuticas com o intuito de melhorar a função dos enxertos e aumentar o número de órgãos marginais utilizáveis. Desconsiderar a utilização de um órgão marginal, sem levar em conta o “status” do receptor e os tempos de isquemia, não parece ser adequado.

Em março de 2007, houve em Paris um encontro de especialistas em transplante hepático para definição dos “critérios expandidos” para utilização dos enxertos dos doadores. Entre as variáveis avaliadas, as principais foram:

- ❖ idade - não houve definição dos limites de idade, com recomendação apenas de não utilização de enxerto proveniente de doadores idosos em receptores infectados pelo vírus da hepatite C;
- ❖ função e lesão hepática - testes de função ou de lesão hepática alterados são frequentemente encontrados nos doadores, tendo como causas a instabilidade hemodinâmica e a presença de esteatose e sepsis; não foram definidos os valores de transaminases que contraindicam a utilização do enxerto; valores normais ou próximos ao normal também não são garantia de que não exista lesão do parênquima hepático; nos casos em que houver grande aumento das transaminases é importante considerar as condições hemodinâmicas do doador; o rápido declínio das transaminases séricas pode indicar resolução da lesão hepática e a utilização do enxerto deve ser considerada;
- ❖ presença de esteatose – exceto quando a captação é executada por cirurgião experiente em transplante de fígado, nenhum enxerto deve ser rejeitado unicamente na base da inspeção e a realização de biópsias hepáticas deve ser considerada como medida para aumentar o número de transplantes; a seleção dos receptores e o tempo de isquemia fria devem ser levados em consideração na utilização de enxertos com esteatose moderada, pois um atraso no funcionamento do enxerto deve ser esperado;

- ❖ infecção - doadores com sorologias virais positivas em que a transmissão ao receptor é possível devem ser usados somente se o receptor já está infectado pelo mesmo agente ou tem necessidade crítica, mas este deve ser informado e concordar com o risco da transmissão (Vargas et al., 1999; Velidedeoglu et al., 2002); infecções bacterianas no doador não representam fator de risco adicional para a ocorrência de falha do enxerto; o risco de transmissão de infecção bacteriana é baixo; e embora não haver nenhuma evidência que cultura positiva da solução de preservação requeira a prescrição sistemática de antibióticos profiláticos, a presença de febre e culturas positivas do sangue do receptor justificam a terapia antibiótica empírica (Freeman, 1999; Lumbreras et al., 2001); os doadores com meningite bacteriana documentada não impossibilitam o transplante, contanto que os receptores recebam antibióticos profiláticos durante longo período no pós-operatório (Lopez-Navidad et al., 1997); os doadores com morte cerebral resultante de infecção indefinida do sistema nervoso central apresentam provável risco de transmissão da doença infecciosa;
- ❖ doença maligna - doadores com história documentada de doença maligna não devem ser necessariamente rejeitados; os doadores com doenças malignas de baixo grau de malignidade que se trataram há anos (Ex. câncer de pele, exceto melanoma) ou tumores de baixo grau de malignidade do sistema nervoso central apresentam baixo risco da transmissão aos receptores (Tabela 49); toda doença maligna metastática no doador deve descartar a possibilidade do transplante;
- ❖ doador com ou sem batimentos cardíacos; os critérios de seleção estão descritos na Tabela 50 (Durand et al., 2008).

Várias análises retrospectivas das variáveis do doador foram realizadas com o intuito de identificação dos fatores de risco preditivos de sobrevida do receptor e do enxerto após o transplante hepático (Makowka et al., 1987; Doyle & Marino, 1996; Totsuka et al., 2004; Afonso et al., 2008a; Stahl et

al., 2008). As condições clínicas, bem como os valores dos eletrólitos sanguíneos e as funções dos sistemas cardiovascular, hepático e renal estão frequentemente alteradas no paciente com morte encefálica, devido à incapacidade de manutenção da homeostase, que culmina com a falência de múltiplos órgãos (Wood et al., 2004). Conseqüentemente, a função do enxerto no período pós- operatório do transplante hepático está também associada às condições gerais do doador.

Tabela 49 - Risco estimado da transmissão de doença maligna do doador ao receptor de acordo com o tipo de doença e recomendações a respeito do uso dos órgãos (Durand et al., 2008).

Local da doença maligna	Risco estimado de transmissão %	Recomendações
Sistema nervoso central		
Grau I/II	0	Usar c/ cautela
Grau III/IV	40	Rejeitar
Pele (melanoma)	81	Rejeitar
Pulmão	39	Rejeitar
Cólon	19	Rejeitar
Rins	61	Usar c/ cautela
Órgãos ginecológicos	29	Rejeitar

Tabela 50 Critérios de seleção para doadores que apresentaram parada cardíaca (Durand et al., 2008).

Fatores do doador	Critério de seleção
Idade	<40 anos
Permanência na unidade de terapia intensiva	<5 dias
Isquemia quente *	<15 minutos
Isquemia fria	<10 horas
Esteatose	Ausente ou mínima

*A isquemia quente é definida por pressão arterial média < 50 mm Hg e/ou saturação de oxigênio < 70%

5.1.2 Receptor

5.1.2.1 Sexo e valores antropométricos

Em nosso estudo, a proporção do sexo masculino foi predominante nos receptores do grupo C, com 64,5% contra 35,4% do sexo feminino. No grupo PB, o predomínio foi do sexo feminino, com 55,2%, contra 44,8% do sexo masculino, mas sem que houvesse diferença significativa entre os grupos (Figura 7).

Nos Estados Unidos, nos últimos 10 anos, a proporção do gênero nos TOFs foi de 61,4% para o sexo masculino e 38,6% para o sexo feminino (OPTN, 2009c), proporções semelhantes aos dados europeus, que é de 65% para o sexo masculino e 35% para o sexo feminino (ELTR, 2008a).

Com relação à idade dos receptores, seus valores não variaram entre os grupos, com média de 50 anos, semelhante à média de idade encontrada em outros estudos (Miyamoto et al., 2004; Mehrabi et al., 2009).

A proporção de pacientes na faixa etária dos menores de 17 anos foi de 1,6% (Tabela 13) menor que a de 9,7% encontrada nos Estado Unidos no ano de 2009 (OPTN, 2009d). Isso se deve ao fato de, rotineiramente, não serem realizados transplantes pediátricos em nosso serviço. O paciente mais jovem transplantado em nosso serviço tinha 16 anos de idade.

Na faixa etária de 18 a 34 anos, encontraram-se 8,3% dos receptores em nosso estudo (Tabela 13) proporção semelhante aos 5,1% observada nos Estados Unidos. Já a faixa etária de 35 a 49 anos foi responsável por 30% dos pacientes transplantados, contra valor bem menor, de 18,4%, nos Estados Unidos (OPTN, 2009d).

A faixa etária em que se concentrou o maior número de receptores, no nosso estudo e nos Estados Unidos, se situa entre 50 e 64 anos, com 45% no nosso estudo (Tabela 13) e 57% nos Estados Unidos (OPTN, 2009d). Já a proporção de pacientes com 65 anos ou mais, foi maior no nosso estudo, 15%,

contra 9,7% nos Estados Unidos (OPTN, 2009d). Esses dados não foram comparados com dados europeus devido ao fato de a distribuição por faixa etária nos estudos europeus ser diferente das adotadas nesse estudo (Burroughs et al., 2006; ELTR, 2008a).

Os receptores do grupo C apresentaram maior altura que o grupo PB (Tabela 12) e isso pode ser atribuído ao maior número de pacientes do sexo masculino neste grupo.

Zaydfudim et al. (2009) verificaram que 31% dos pacientes submetidos ao TOF apresentaram IMC normal, 41% apresentaram sobrepeso e 28% eram obesos. Não houve diferença significativa nos resultados em relação à cirurgia e à recuperação dos pacientes. Todos os pacientes referiram melhora da qualidade de vida física e mental após o transplante, mas a taxa de melhora física, no primeiro ano pós-transplante, foi significativamente maior nos pacientes com IMC normal comparada com a dos pacientes com sobrepeso ou obesos. Os autores concluem que o peso corporal influencia na qualidade de vida no primeiro ano de vida após o transplante hepático. Na presente pesquisa, não houve diferença significativa do índice de massa corporal (IMC) entre os grupos (Tabela 12). Porém, um paciente no grupo PB, com IMC de 35, apresentou trombose de artéria hepática no segundo dia pós-operatório e foi recolocado na lista para transplante com critério de prioridade, mas faleceu antes que o retransplante fosse realizado.

5.1.2.2 Uréia e creatinina plasmática no pré-operatório

No estudo, avaliou-se a função renal no pré-operatório através das dosagens de uréia e creatinina plasmáticas e não se encontrou diferença significativa entre os grupos C e PB (Tabela 14). A maioria dos pacientes apresentaram valores normais de uréia e creatinina plasmática no momento pré-operatório.

Os fatores que alteram a função renal no seguimento intra e pós-operatório do TOF são múltiplos e podem ser classificados em fatores pré-transplante, fatores relacionados ao período intraoperatório e fatores relacionados aos cuidados do período pós-operatório. Como fatores pré-transplante são descritos a disfunção renal no pré-operatório, a síndrome hepatorenal, os elevados valores de bilirrubina, a hipoproteïnemia, a hipoalbuminemia, o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) score II e por fim, a presença de hiponatremia (Pham et al., 2009).

A disfunção renal é cenário comum entre os pacientes que aguardam na fila de espera de transplante hepático. A possibilidade de ocorrer disfunção renal no período perioperatório do TOF é de 17% – 75% (Pham et al., 2005). Essa grande diferença na incidência pode ser atribuída à disparidade dos critérios adotados nos estudos na definição da disfunção renal. Entretanto, disfunção renal grave, que necessita terapia renal específica, tem sido verificada em 5% – 35% dos pacientes submetidos ao transplante hepático (Contreras et al., 2002).

Valor de creatinina plasmática aumentado no pré-operatório têm sido relacionado à sepsis, à mortalidade do enxerto, aos maiores custos e à necessidade de terapia dialítica pós-operatória (Planinsic & Lebowitz, 2006) e foi considerado como o mais importante fator preditivo de aumento dos custos do TOF (Brown et al., 1998).

Com a implantação do score MELD, o número de candidatos ao transplante com alterações na função renal aumentou de forma significativa (Wadei & Davis, 2009). Weismuller et al. (2009) identificaram como variáveis independentes da sobrevivência dos doadores e enxertos, em três meses, os valores plasmáticos da creatinina e de uréia e a duração da cirurgia.

A síndrome hepatorenal é complicação que surge com o avanço da cirrose e que não afeta somente a função renal, mas também é acompanhada por importantes alterações hemodinâmicas sistêmicas. Quando a síndrome

hepatorrenal já se manifestou no pré-operatório, a sobrevivência do paciente é de 10% em 10 semanas, caso o TOF não seja realizado (Gines et al., 1993). A patogênese da síndrome hepatorrenal não está totalmente esclarecida. Porém é provável que seja resultante da vasodilatação arterial esplâncnica, da vasoconstrição renal, do volume arterial efetivo reduzido e da redução do débito cardíaco. O único tratamento definitivo atualmente disponível é transplante do fígado ou do fígado e rim. O diagnóstico da síndrome hepatorrenal se dá por exclusão de outras causas de falência renal na vigência de doença hepática. O prognóstico dos pacientes com essa síndrome submetidos a transplante hepático é pior do que o daqueles que não a apresentam (Kiser et al., 2009).

5.1.2.3 Etiologia da doença hepática

A etiologia da doença hepática que conduziu o paciente ao transplante hepático pode variar de acordo com as populações estudadas. No estudo, a principal causa que motivou o transplante hepático foi a cirrose causada pelo vírus C, com incidência de 51%, seguida pela cirrose criptogênica, com incidência de 20%, e cirrose alcoólica, com incidência de 8,3% (Tabela 15).

Estima-se que de 7,3 a 8,8 milhões de pessoas na Europa (1,1% a 1,3% da população) estejam infectadas pelo vírus da hepatite C e que no ano de 2002 86.000 mortes tenham ocorrido em decorrência da infecção pelo vírus C (Muhlberger et al., 2009). A cirrose de diferentes etiologias, principalmente a causada pelo vírus C, de 38%, representa a indicação mais freqüente do transplante de fígado na Europa (ELTR, 2008c; Muhlberger et al., 2009) e nos Estados Unidos, de (OPTN, 2009a). Na Europa, a segunda principal causa de indicação dos transplantes é a cirrose pelo álcool, com incidência de 33% (ELTR, 2008c) e na Alemanha, a cirrose causada pelo álcool é a principal causa da indicação do TOF, com incidência de 23%, seguida pelas hepatites virais,

com taxa de 22,2%, e o carcinoma hepatocelular, com taxa de 15,1% (Mehrabi et al., 2009).

Nos Estados Unidos, nos últimos 10 anos, a cirrose causada pelo vírus C foi responsável por, aproximadamente, 30% dos candidatos em lista de espera para o transplante de fígado, seguida pela cirrose de etiologia alcoólica, com 16% e a criptogênica, com 12% (OPTN, 2009a).

Na Ásia, a indicação mais frequente para o transplante de fígado é a cirrose causada pela hepatite B, com incidência de 28,1% (Kemmer & Neff, 2009).

5.1.2.4 Estágio da doença hepática

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a classificação de Child-Pugh. A maior parte dos transplantes ocorreu em pacientes classificados como Child C, com 51% dos pacientes do grupo convencional e 48% do grupo *piggyback*. A proporção de pacientes Child B e Child A nos grupos C e PB foram de 38,7% e 41,3%, e de 9,7% e 10,3%, respectivamente (Figura 8), mostrando que a maioria dos pacientes transplantados no estudo apresentavam doença hepática avançada.

No Brasil, o sistema do escore MELD foi implantado para alocação de doadores em 31 de maio de 2006 (Silva, 2006). Portanto, o nosso estudo foi realizado no período “pré MELD”, onde o critério de priorização dos enxertos era a cronológica pela data da entrada na fila. O escore MELD também não teve diferença significativa entre os grupos, confirmando a homogeneidade das amostras em relação ao estágio da doença hepática dos receptores no momento pré-operatório. Entretanto, praticamente 50% dos pacientes apresentavam Child-Pugh C.

A classificação de Child-Pugh parece ser fator prognóstico independente para a sobrevida dos pacientes com indicação para transplante de fígado (Samada Suarez et al., 2008). Esses pesquisadores verificaram também

que os pacientes com classificação Child-Pugh C e com escore MELD maior que 15 estiveram relacionados com pior sobrevida após o TOF.

Com a introdução do escore MELD para o alocação do órgão, observou-se maior número de pacientes graves transplantados, com redução da mortalidade na lista de espera, mas sem que houvesse diferença significativa na sobrevida, em um ano, dos pacientes e enxertos (Yoo & Thuluvath, 2005; Mandell et al., 2009). Entretanto, em recente estudo, na era pós-MELD, observou-se aumento significativo do escore MELD, da média de idade dos receptores e da duração das cirurgias. A duração do procedimento apresentou correlação significativa com o MELD e a relação normatizada internacional (RNI). A taxa de sobrevivência em três meses diminuiu de 88,6% para 79,6%, ($p = 0,03$) (Weismuller et al., 2009). Em estudo anterior, esses mesmos pesquisadores já haviam observado sobrevida menor em pacientes com escore MELD acima de 16 (Weismuller et al., 2008).

Em outro estudo, realizado por nosso grupo, analisou-se retrospectivamente o escore MELD de três grupos de pacientes: a) os que foram submetidos ao transplante hepático; b) os que faleceram aguardando o transplante; e c) os que permaneciam na lista de espera. O MELD mais elevado foi observado nos pacientes que foram a óbito na lista de espera (Ferraz-Neto et al., 2007).

5.2 Atributos Principais para Atender a Finalidade da Pesquisa

5.2.1 Período intraoperatório

5.2.1.1 Anestesia

5.2.1.1.1 *Técnica utilizada*

O consumo dos fármacos propofol e remifentanil não foi diferente entre os grupos, porém houve tendência ($p=0,06$) para consumo total maior no

grupo PB, o que pode estar relacionado com o maior tempo de cirurgia neste grupo. Entretanto, ao se calcular o consumo desse fármaco considerando o peso do paciente e o tempo de anestesia, essa tendência não mais ocorreu (Tabela 26).

Nos pacientes com disfunção hepática, as alterações na distribuição do fármaco provavelmente têm impacto maior no declínio da concentração plasmática do que as mudanças na eliminação do mesmo. O volume de distribuição nesses pacientes é extremamente variável e depende das alterações plasmáticas induzidas pela doença e da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. A meia vida de eliminação do fármaco é definida como o tempo necessário para se obter diminuição de 50% dos seus valores plasmáticos. Entretanto, não só a eliminação influencia essa variável farmacocinética, como também a distribuição do fármaco.

Em estudo realizado na Alemanha, Pietsch & Schaffranietz (2006) verificaram que 80% dos serviços que realizaram TOF naquele país, utilizam a anestesia geral combinada com infusão contínua de opióide, sendo os mais utilizados o isoflurano (66,7%), como agente halogenado e o fentanil (58%), como opióide. Não se utilizou o óxido nitroso por causa do efeito simpaticomimético e o acúmulo no lúmen intestinal, além do risco potencial de aumentar a incidência de embolia durante as anastomoses vasculares (Prager et al., 1990).

Os anestésicos inalatórios modernos, tais como o isoflurano, o sevoflurano e o desflurano são utilizados rotineiramente para a cirurgia do fígado por causa do mínimo metabolismo hepático que apresentam, sendo a recuperação da anestesia independente da função de fígado. Kanbak et al. (2007) investigaram o metabolismo e os efeitos renais do sevoflurano no TOF. O valor do fluoreto inorgânico na fase anestésica sugeriu a produção renal da substância. Não obstante, o sevoflurano pareceu ter efeitos mínimos nos rins durante o TOF. Estudo comparando o desflurano com o propofol em pacientes candidatos ao TOF, que foram submetidos à colocação de *transjugular intrahepatic porto-*

systemic shunt (TIPS), mostrou aumento da pressão da veia hepática e diminuição do gradiente porto-sistêmico com o desflurano, mas não com o uso do propofol (Mandell et al., 2003).

A infusão contínua de propofol tem sido utilizada por vários pesquisadores no TOF (Takizawa et al., 2005; Wu et al., 2005; Tremelot et al., 2008).

A gravidade da disfunção hepática varia extensamente nos candidatos ao TOF e a capacidade de reserva do metabolismo hepático pode ainda não ter exaurido. Conseqüentemente, a disposição farmacocinética dos fármacos nos candidatos ao TOF pode ser quase normal ou estar profundamente modificada (Carton et al., 1994).

Estudos em ratos demonstraram que o uso da infusão contínua de propofol reduz a produção de radicais livres de oxigênio após a reperfusão do fígado e diminui a sua repercussão nos pulmões (Chan et al., 2008). Esses autores sugerem que a farmacocinética do propofol durante as fases pré-anepática e anepática são semelhantes e estão associadas à enzima UDP-glucuronosiltransferase 1A6 (UGT1A6) tanto no metabolismo intra como extra-hepático, sendo que o acúmulo de propofol na fase anepática pode ser explicado pelo fato dessa via metabólica estar limitada e também pela oclusão do hilo hepático (Gu et al., 2009). Estudo em porcos também verificaram estabilidade nos valores plasmáticos do propofol entre as fases pré-anepática e anepática, sugerindo que o metabolismo extra-hepático desse fármaco mantém as concentrações plasmáticas relativamente estáveis (Murayama et al., 2005).

Estudos no homem avaliaram as concentrações de propofol nas diferentes fases do TOF (Takizawa et al., 2004; Takizawa et al., 2005; Wu et al., 2005) e eles parecem confirmar os dados obtidos com o fármaco em animais de laboratório. Takisawa (2005) encontrou aumento de 10% nas concentrações de propofol entre as fases anepática e pré-anepática.

Como sempre foi objetivo da equipe, realizar, quando possível, a desintubação traqueal dos pacientes na sala operatória, a técnica anestésica empregada nos transplantes foi a anestesia venosa total com a infusão contínua do hipnótico propofol, do opióide remifentanil e do bloqueador neuromuscular besilato de cisatracúrio, sendo a infusão do propofol guiada pelos valores do índice biespectral (BIS). Não se utilizaram bombas de infusão alvo-controlada e as doses de propofol durante as fase anepática sempre foram reduzidas para manutenção dos valores do BIS entre 40 e 50.

A farmacocinética do remifentanil em pacientes submetidos ao TOF foi melhor descrita por modelo de dois compartimentos. Os parâmetros farmacocinéticos não foram influenciados pela idade, sexo, fase da cirurgia, temperatura do sangue, volume de hidratação ou perda sanguínea. O volume de distribuição no compartimento central e o volume de distribuição no compartimento periférico foram influenciados pelo peso corporal (Zhang et al., 2009). Assim, o estado funcional do fígado parece não alterar significativamente a farmacocinética de remifentanil. Durante a anestesia nos transplantes não se reduziu a infusão deste fármaco na fase anepática. A utilização do remifentanil está associada à diminuição da demanda de pacientes para a unidade de terapia intensiva e à redução dos custos hospitalares (Park et al., 2000).

O cisatracúrio é metabolizado no plasma, principalmente por esterases plasmáticas e não é metabolizado pelo fígado. Porém, seu metabólito inativo, a laudanosina, é eliminada primariamente pelo fígado e de 15% a 20% pelos rins. A laudanosina atravessa a barreira hematoencefálica e pode ser encontrada no líquido céfalo-raquidiano com elevado potencial de neurotoxicidade (Lawhead et al., 1993).

Nos pacientes com doença do fígado, a meia vida de eliminação da laudanosina é prolongada, mas somente acúmulo moderado ocorre nos adultos e nos pacientes adultos que submeteram-se ao TOF. As concentrações plasmáticas do atracúrio permanecem constantes durante as fases pré-anepática e anepática,

mas diminuem no final da fase neo-hepática, visto que as concentrações da laudanosina aumentam em cada fase (Lawhead et al., 1993). Conseqüentemente, o acúmulo da laudanosina foi observado nos pacientes com hepatite fulminante que aguardavam o TOF e receberam infusão contínua de atracúrio para facilitar a ventilação mecânica dos pulmões. Não obstante, quando o cisatracúrio foi administrado, não se observou diferença significativa nas concentrações plasmáticas da laudanosina entre os paciente submetidos ao TOF e os do controle (Pittet et al., 1990).

Cammu et al (2002) verificaram tendência de utilização de doses maiores do cisatracúrio e de recuperação mais prolongada no TOF. Nos casos em que se realizou a desintubação traqueal na sala operatória, que foram a grande maioria, a infusão do cisatracúrio foi interrompida aproximadamente 40 minutos antes do término da cirurgia e todos os pacientes foram descurarizados no final com prostigmina, na dose de 2 mg, precedido de atropina, na dose de 1 mg.

Os efeitos da técnica anestésica na sobrevida ou no seguimento dos pacientes são desconhecidos.

5.2.1.1.2 *Desintubação traqueal*

A incidência de desintubação traqueal na sala operatória foi alta, de 77,4% no grupo C e de 72,4% no grupo PB. Somente um paciente no grupo C necessitou de reintubação da traquéia duas horas após a extubação na UTI. Na sala operatória dois pacientes necessitaram reintubação, um por curarização residual e outro por instabilidade hemodinâmica.

A realização da desintubação da traquéia na sala operatória em pacientes submetidos a grandes e complexas cirurgias é defendida por inúmeros autores, pela segurança e diminuição dos custos hospitalares. A sua vantagem está referida em vários estudos que demonstraram redução dos custos em cirurgias cardíacas (Cheng et al., 1996), de reconstrução vascular (Cohen et al.,

2001) e de esofagectomias (Lanuti et al., 2006). Esses pesquisadores compararam os custos e os resultados obtidos e verificaram que a rápida desintubação da traquéia, após a realização de cirurgia cardíaca e esofagectomia, reduziu o custo sem aumentar a incidência de complicações. Por outro lado, é difícil se estimar exatamente dos recursos financeiros empregados para o tratamento das complicações associadas à ventilação mecânica prolongada e, muitas vezes, desnecessária.

Contudo, a utilização de desintubação traqueal precoce em transplante hepático ainda é controversa.

Estudos recentes demonstraram que a maioria dos pacientes submetidos a transplante hepático pode ter desintubação traqueal imediatamente após a cirurgia com segurança (Ferraz-Neto et al., 1999; Zeyneloglu et al., 2007; Mandell et al., 2009).

Estudo multicêntrico avaliou 837 pacientes submetidos a TOF em que a desintubação da traquéia foi realizada na sala de operação (Steadman, 2007). Os autores verificaram haver segurança da desintubação traqueal no pós-operatório imediato em, aproximadamente, 80% dos pacientes, o que foi confirmado pela baixa incidência de complicações e de reintubações, que se assemelha à observada na sala de recuperação pós-anestésica. Entretanto, não existe consenso a respeito dos fatores do receptor ou do doador, que estimem o sucesso da rápida desintubação traqueal.

Em uma série de casos, realizados na Itália, os autores identificaram como preditor de sucesso na desintubação da traquéia ao final da cirurgia, o escore MELD menor que 11 (Biancofiore et al., 2005). Porém ocorrências durante o período intraoperatório são, muitas vezes, mais importantes do que a condição prévia do paciente. Atenção especial deve ser dada para receptores com insuficiência hepática aguda, aos casos de retransplantes, a criança com classificação de Child-Pugh C e a cirurgia complicada com transfusão de seis ou mais unidades de concentrado de hemácias (Steadman, 2007). Entre os critérios

que podem contraindicar a desintubação traqueal imediata, incluem-se os citados anteriormente e também a presença de instabilidade hemodinâmica, hipoxemia, disfunção do enxerto no intraoperatório e pressão intra-abdominal elevada (Glanemann et al., 2007).

Em estudo de revisão sistemática, Mandell et al., em 2009, chegaram à conclusão que não há evidências suficientes que apoiem a manutenção de ventilação mecânica no pós-operatório imediato dos pacientes submetidos ao TOF, e que demonstrem também que a ventilação mecânica de rotina, no pós-operatório de todos os pacientes submetidos ao TOF, possibilite resultados melhores que aqueles encontrados nos pacientes em que a desintubação traqueal foi realizada na sala de operação.

Baseados nos dados de literatura e na experiência do grupo, pode-se afirmar que a rápida desintubação da traquéia após o TOF é segura e deve ser programada pelo anestesiológico sempre que possível.

5.2.1.2 Duração da cirurgia, da anestesia e da fase anepática

O intervalo de tempo entre o início da cirurgia e a reperfusão do enxerto e a duração da fase anepática foram significativamente maiores no grupo PB (Tabela 22 e Tabela 28 respectivamente). Já o intervalo de tempo após a reperfusão até o término da cirurgia não apresentou diferença significativa entre os grupos (Tabela 28). Como consequência, o grupo PB apresentou duração de cirurgia e de anestesia significativamente maiores que as do grupo C.

Como demonstrado por Pereira et al. (1994), a duração da hepatectomia é geralmente mais longa na técnica de *piggyback* quando comparada com a técnica convencional, porém não há diferença significativa quando comparada com o grupo submetido à técnica com o uso do *bypass*. Cabe ressaltar que em ocasiões especiais a preservação da veia cava inferior se torna extremamente difícil devido aos problemas anatômicos dos pacientes ou da

doença que motivou o transplante. Assim, cabe ao cirurgião avaliar os riscos e os benefícios do prosseguimento com essa técnica ou a opção pela utilização da técnica convencional com ou sem *bypass* venovenoso.

Ainda recentemente, a aplicação da técnica de *piggyback* era reservada, em muitos centros apenas aos pacientes com condições anatômicas consideradas favoráveis. A preservação da veia cava inferior parecia ser factível em apenas 20% dos casos, devido às dificuldades anatômicas (Tzakis et al., 1989). Em 1998, outros autores demonstraram que essa técnica poderia ser empregada em, aproximadamente, 90% dos pacientes submetidos ao transplante hepático (Busque et al., 1998). Mais recentemente, em 2009, foi relatada uma série de 500 transplantes hepáticos, todos realizados pela técnica do *piggyback* (Mehrabi et al., 2009). Entretanto, as condições consideradas “não favoráveis” para a utilização da técnica de *piggyback* permanecem subjetivas.

Estudos demonstraram que em situações de hepatomegalia ou de hipertrofia do lobo caudado, como observado na síndrome de Budd-Chiari e na doença policística hepática, ou ainda em ocasiões em que a preservação da veia cava inferior pode tornar-se impraticável porque o fígado, firmemente aderido, a envolve completamente (Belghiti et al., 1995; Lerut et al., 1997). Além disso, a proximidade de invasão tumoral junto à veia cava inferior também deve ser considerada contra-indicação para a realização da técnica do *piggyback* (Margarit et al., 1994).

A diminuição dos tempos de isquemia quente e da fase anepática é uma das vantagens descritas para a técnica *piggyback* (Lerut et al., 1997). Entretanto, nesse estudo o tempo de isquemia quente não foi menor, e o tempo de fase anepática foi maior que no grupo C. O período maior da fase anepática parece não ter trazido repercussões sistêmicas, provavelmente pela manutenção do fluxo sanguíneo pela veia cava. Já o tempo de isquemia quente pode trazer repercussões negativas ao enxerto e ao paciente, piorando a lesão de

isquemia/reperfusão, mas apesar do tempo de isquemia quente não ter diminuído, ele também não foi maior que o do grupo C. Portanto, não obtivemos esta vantagem atribuída a técnica *piggyback*, mas também não expusemos os pacientes a risco adicional, pois os tempos de isquemia quente não foram diferentes entre os grupo C e PB. Aqui também atribuiu-se esse intervalo de tempo maior da fase anepática, ao fato desta técnica ser nova para a equipe cirúrgica no período em que o estudo foi realizado.

5.2.1.3 Hemodinâmica

O mesmo avanço observado com a redução da utilização de hemocomponentes nos TOFs foi constatado com a interferência na circulação sistêmica pelos anesthesiologistas no intraoperatório (Mandell et al., 1997; Moreno et al., 2006). No passado, a instabilidade hemodinâmica foi frequente nos TOFs, deixando os pacientes em risco de isquemia em órgãos vitais.

Mais de 70% dos pacientes com doença hepática terminal desenvolvem estado cardiovascular hiperdinâmico, caracterizado por aumento de débito cardíaco e frequência cardíaca (Kadayifci et al., 2008) e diminuição da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica, com dilatação arteriolar (Estrin et al., 1989; Glauser, 1990; Steib et al., 1997). Substâncias vasoativas são desviadas pela circulação colateral e parte delas não passa pelo metabolismo hepático, proporcionando predomínio de substâncias vasodilatadoras, as quais associadas à redução da resposta a substâncias vasopressoras determinam vasodilatação periférica. Outro fator que colabora com o estado hiperdinâmico é o aumento do volume plasmático, observado em pacientes com hipertensão portal (Nemec et al., 2000).

A melhora clínica após a hepatectomia total, em pacientes com necrose hepática aguda, sugere que substâncias tóxicas, liberadas pelo fígado

necrótico, podem estar envolvidas. O óxido nítrico e a 3-5-monofosfatase cíclica (GMPc) tem sido implicados como mediadores (Harrison et al., 1996).

As alterações hemodinâmicas esperadas no intraoperatório do transplante hepático variam de acordo com a fase da cirurgia: pré-anepática, anepática e neo-hepática e dependem da técnica operatória utilizada pelo cirurgião, principalmente na fase anepática.

No início da cirurgia podem ocorrer elevadas pressões de enchimento, devido à sobrecarga hídrica, ascite, efusão pleural, hipertensão pulmonar e o estado hiperdinâmico característico do paciente hepatopata. Apenas se ocorrer perda sanguínea cirúrgica importante e/ou formação contínua de ascite, não repostas de forma adequada, é que poderão ocorrer baixas pressões de enchimento.

Os valores da frequência cardíaca (FC), em ambos os grupos, não se apresentaram elevados antes da indução anestésica (M1), provavelmente por efeito do fármaco beta-bloqueador, utilizado para o tratamento da hipertensão portal. Os valores da pressão arterial média (PAM) também se mantiveram estáveis e dentro de níveis considerados normais, no momento M1, nos dois grupos.

No momento M2, uma hora após o início da cirurgia, não houve diferença significativa entre os grupos para os atributos FC, PAM, PVC, PAP, PAPO e DC. Entretanto, após a indução anestésica observou-se nos dois grupos redução dos valores da PAM, que se mantiveram durante o ato operatório, retornando aos valores iniciais no término da cirurgia (M5). Atribuiu-se essa alteração à associação da doença hepática terminal com a neuropatia autonômica (Trevisani et al., 1999), a qual esta associada à diminuição dos valores pressóricos de pacientes cirróticos submetidos à anestesia geral (Latson et al., 1994).

A manutenção da estabilidade cardiovascular durante o TOF requer resposta autonômica adequada para compensar as alterações hemodinâmicas, advindas das manobras cirúrgicas de compressão, torção e/ou clampeamento e desclampeamento de grandes vasos, que podem ter como fatores complicadores a transfusão de hemocomponentes e a ocorrência da síndrome pós-reperusão. Atenção especial deve ser empregada em pacientes com diagnóstico de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), pois esses pacientes frequentemente apresentam instabilidade cardiocirculatória com hipotensão importante e de difícil tratamento, sugerindo haver papel significativo da integridade do sistema nervoso autônomo no equilíbrio cardiovascular durante o TOF (Perez-Pena et al., 2003a; Perez-Pena et al., 2003b). A manipulação cirúrgica dos grandes vasos pode reduzir o retorno venoso, com hipotensão prolongada consequente, o que requer ajustes na técnica operatória e mesmo na anestesiológica, para que não ocorram alterações hemodinâmicas persistentes. Portanto, a interação entre as equipes anestésica e cirúrgica é fundamental para o sucesso do procedimento.

Existem evidências de que em hepatectomias eletivas o controle da PVC pelo anestesiolegista durante a fase de dissecação pode diminuir as perdas sanguíneas (Moug et al., 2007). Os pesquisadores têm apresentado evidências convincentes de que a diminuição da PVC, pela restrição da reposição volêmica ou pela indução de diurese, pode diminuir a necessidade de hemocomponentes (Schroeder et al., 2004; Wang et al., 2006). Entretanto, apesar dessas evidências, Schroeder et al. (2004) concluíram que a diminuição da PVC deve ser evitada no TOF, por poder aumentar os valores da creatinina plasmática e a frequência da necessidade de diálise, principalmente em pacientes nos quais se buscou a redução da PVC, com o intuito de diminuir o sangramento. Em nosso estudo, o objetivo sempre foi a manutenção da PVC em valores próximos aos iniciais do paciente, desde que este apresentasse adequação da volemia e da hemodinâmica cardiovascular.

Na fase anepática, os valores da FC no grupo C foram significativamente maiores e os da PVC e PAP significativamente menores em relação aos do grupo PB. Os valores da PAM, DC e PCP não foram significativamente diferentes entre os grupos. Os maiores valores da FC no grupo C retratam a resposta fisiológica do organismo na tentativa de compensar a diminuição do retorno venoso e, conseqüentemente, do volume sistólico, imposta pelo clampeamento da veia cava, compensando dessa forma o DC, que não apresentou alteração significativa entre os grupos, apesar dos valores do DC terem sido inferiores no grupo C. Valores diminuídos da PVC e PAP na fase anepática no grupo C já eram esperados pela diminuição do retorno venoso.

Esses resultados parecem, a princípio, não demonstrar alterações hemodinâmicas de grande repercussão entre as diferentes técnicas. Entretanto, algumas considerações precisam ser feitas. Primeiro, a ausência de diferenças significativas entre os grupos da PAM não pode ser muito valorizada no estudo, devido a utilização frequente do fármaco vasoconstritor noradrenalina durante a fase anepática do TOF em infusão baixa, de 0,01µg/kg/min, sempre que havia diminuição dos valores da PAM no momento do clampeamento da veia cava, independentemente da intensidade da diminuição do valor pressórico ou da técnica operatória empregada. O objetivo da infusão do vasoconstritor foi evitar a excessiva reposição de cristalóides/colóides, que pode ser desastrosa no momento da reperfusão, com sobrecarga ainda maior imposta ao ventrículo direito e ao sistema respiratório. Algumas vezes, a infusão do fármaco vasoconstritor foi iniciada no fim da fase pré-anepática, pois a tração do lobo caudado do fígado, para isolamento da veia cava inferior retro-hepática pode causar arritmias cardíacas e hipotensão arterial. Nesse momento, geralmente é necessária a utilização de fármaco vasopressor (Sidi, 2002).

Infelizmente, o estudo retrospectivo impôs limitações na análise das informações, não sendo possível o resgate dos valores das doses de infusão da

noradrenalina. Houve apenas a informação da proporção de pacientes que utilizaram este fármaco (Tabela 27). Esse fato provavelmente encobriu a ocorrência de alterações hemodinâmicas mais importantes, pois sempre nos pareceu nítida a diferença entre os grupos no manuseio hemodinâmico da fase anepática. Deve-se considerar também que não foi possível resgatar, em todos os momentos, os atributos DC e PAPO de todos os pacientes.

Nos momentos, 15 a 30 minutos após o início da fase neo-hepática, e ao término da cirurgia os valores da FC foram mais elevados no grupo C, mas não os valores da PAP, em relação ao controle (M2) e em comparação com os valores do grupo PB. Os valores da PVC foram menores em comparação com os do grupo PB e maiores em relação ao do controle (M2). Os valores de DC e PAPO não apresentaram diferença significativa entre os grupos e momentos estudados, porém aqui se aplicam as mesmas limitações metodológicas comentadas anteriormente.

As alterações hemodinâmicas do início da fase neo-hepática podem ser atribuídas à liberação na circulação sistêmica de substâncias pró-inflamatórias, produzidas pelo enxerto durante a fase de isquemia e pelo intestino, em função da congestão venosa esplâncnica (Tomasdottir et al., 1996). Em decorrência, podem ocorrer disfunção ventricular grave, aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar e alteração da permeabilidade capilar, conduzindo à disfunção respiratória difusional.

Do ponto de vista hemodinâmico, a grande diferença entre as técnicas convencional e *piggyback* consiste na preservação do retorno venoso pela última técnica, o que evita a necessidade do *bypass* venovenoso e pode determinar maior estabilidade hemodinâmica, com menores alterações nos valores da PAM e DC (Navalgund et al., 1988; Lerut et al., 1997; Navarro et al., 1999; Barshes et al., 2004; Mehrabi et al., 2009). Em nosso estudo, a limitação metodológica não nos permitiram a identificação desse benefício. Entretanto, as alterações

encontradas na fase anepática em relação à FC, PVC e PAP sugerem maior estabilidade hemodinâmica nos pacientes operados pela técnica PB.

O fato de não ter encontrado diferença significativa na alteração nos valores de DC e PAPO entre os grupos, atribuiu-se ao pequeno número de pacientes cujas informações de DC e PAPO foram resgatados nos momentos antes da reperfusão e 15 a 30 minutos após a reperfusão, de 10 e 13 pacientes para o DC e de 9 e 10 pacientes para a PAPO nos grupos C e PB respectivamente e também pela compensação do DC pela elevação da FC, contrabalanceando a diminuição do volume sistólico.

Acosta et al. (1999) avaliaram a resposta hemodinâmica antes e após a reperfusão do enxerto, comparando as técnicas convencional sem *bypass* (Malekzadeh et al.) venovenoso, com *bypass* venovenoso (NBP) e *piggyback* (PB). Os pacientes operados pela técnica convencional foram submetidos a teste para avaliação da resposta hemodinâmica ao clampeamento das veias porta e cava. Caso os valores de pressão sistólica fossem menores que 100 mm Hg após 5 minutos, o *bypass* venovenoso foi utilizado. Todos os grupos apresentaram diminuição da PAM, aumento do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular periférica, cinco minutos após a reperfusão do enxerto. Entretanto, no grupo PB a diminuição da PAM foi significativamente menor que a verificada nos grupos BP e NBP, e o grupo NBP apresentou valores maiores que os registrados no grupo PB. Os valores do índice cardíaco (IC) e de resistência vascular periférica (IRVP), na fase anepática, foram semelhantes nos grupos PB e NBP, mas o IC foi significativamente maior e a RVPF menor no grupo PGB. Esses resultados sugerem que o maior comprometimento hemodinâmico está relacionado à diminuição da resistência vascular periférica após a reperfusão, e não à redução do índice cardíaco, corroborando para esta afirmação o fato de que os pacientes que apresentam maior comprometimento do sistema nervoso autônomo, isto é os que necessitaram de *bypass* venovenoso, mostrem maior risco de desenvolver a síndrome pós reperfusão.

5.2.1.4 Líquidos infundidos

Não se encontrou diferença significativa entre os grupos C e PB na utilização de cristalóides, de 8,27 e 8,68 ml/kg/h, e de colóides, de 2,96 e 2,55 ml/kg/h respectivamente. Na maioria dos transplantes foi associada noradrenalina em baixas doses no período anepático.

A estratégia da reposição da volemia no intraoperatório ainda é tema que gera discussão. Não existe fórmula ideal para o cálculo de reposição volêmica em TOF. As condições do receptor, do enxerto, os tempos de isquemia fria e quente e a habilidade da equipe cirúrgica formarão conjunto de fatores que, aliados à monitorização invasiva, norteiam a reposição volêmica nesses pacientes.

Presume-se que a conduta padrão em face de episódios de hipotensão por sangramento seja a infusão de grande quantidade de volume para restabelecimento do volume intravascular e da hemodinâmica, mantendo assim a adequação da perfusão dos órgãos vitais. Alguns estudos em animais mostram que a reposição volêmica rigorosa nesta situação reduz o risco de morte (Greene et al., 1998; Burris et al., 1999). Entretanto, outros estudos relatam que a reposição volêmica agressiva pode ser prejudicial, aumentando a perda sanguínea e, conseqüentemente, a mortalidade, devendo haver preferência por conduta restritiva na reposição da volemia. Assim, estudo realizado em porcos submetidos a TOF, comparou-se a técnica menos liberal de hidratação, de 8 ml/kg/h, com a técnica liberal, de 25 ml/kg/h. Como vantagens observadas na técnica liberal, foram descritos melhor débito urinário e maior pressão arterial sistólica na fase anepática, apesar da maior produção de ascite no pós-operatório. Na técnica menos liberal observaram-se valores plasmáticos maiores de uréia e creatinina. Entretanto, os porcos submetidos a conduta menos liberal apresentaram em 24h sobrevida de 90%, maior que o grupo liberal, de 33%, que teve como causa da morte o edema pulmonar (Nakata et al., 2000).

Niemman et al. (2004), compararam a reposição volêmica entre TOFs realizados com enxerto proveniente de doador vivo e de doador cadáver e não encontraram diferença da reposição volêmica entre os grupos, de 8,3 ml/kg/h e 7,7 ml/kg/h para cristalóides e de 4,1ml/kg/h e 3,1 ml/kg/h para colóides respectivamente, valores esses semelhantes aos por nós encontrados. A única diferença observada nesse estudo foi na função pulmonar do pós-operatório imediato, avaliado pela relação PaO_2/FiO_2 , que foi significativamente maior nos pacientes que receberam enxertos provenientes de doador vivo.

Uma das principais causas de retorno à UTI de pacientes submetidos a TOF é a necessidade de otimização da função cardiopulmonar, com aumento da utilização de recursos e piora dos índices de sobrevida (Levy et al., 2001). Nesse estudo, os autores avaliaram 1197 TOFs e verificaram que o balanço hídrico rigoroso tem papel fundamental na prevenção da hipervolemia. Elevados valores de débito cardíaco associado a valores também elevados de PVC, à taquipnéia, e às alterações no raio X de tórax comprovaram que a sobrecarga hídrica, e não a disfunção miocárdica, foi responsável pela descompensação dos pacientes. Foram considerados fatores preditores do risco de retorno à UTI, a idade do receptor, os valores de albumina e proteínas totais no pré-operatório, os valores de bilirrubinas, o número de concentrados de hemácias infundido no intraoperatório e a disfunção renal pré-operatória.

Portanto, os anestesiólogistas devem estar atentos para evitar hidratação excessiva, pois não há dúvidas que o sistema pulmonar apresenta importantes alterações após a reperfusão do enxerto e se houver a associação de a sobrecarga hídrica poderão ocorrer complicações importantes no pós-operatório.

5.2.1.5 Hemocomponentes

No estudo, 61% dos pacientes submetidos ao transplante hepático, ou seja 37 dos 60, sendo 24 do grupo C e 13 do grupo PB, não receberam nenhuma

unidade de concentrado de hemácias (CH) no intraoperatório. A utilização de CH foi significativamente maior no grupo PB quando comparado com o grupo C, fato não observado pela maioria dos estudos (Tabela 51). Entretanto, quando se observa a utilização de hemocomponentes pelos diversos autores que relatam diminuição significativa do consumo de hemocomponentes com a técnica PB (Tabela 51), a quantidade de hemocomponentes transfundidos, mesmo na técnica PB, foi muito superior às nossas taxas de transfusão (Tabela 25).

O manuseio perioperatório da coagulação e do sangramento no TOF sempre foi desafio aos anesthesiologistas devido à doença hepática terminal, que determina importantes alterações hemostáticas e elevado risco de sangramento de origem cirúrgica. Os critérios adotados pelos anesthesiologistas no sangramento durante o TOF são determinados pelos critérios na hidratação no intraoperatório, na indicação dos hemocomponentes e na utilização de agentes farmacológicos.

Conforme se mencionou no item “5.2.1.3 – hemodinâmica”, estudos têm mostrado que a diminuição da PVC, pela restrição na reposição hídrica ou a utilização de diuréticos, reduz o sangramento na fase de dissecação hepática, principalmente em hepatectomias eletivas. Porém, concordamos com Schroeder et al. (2004), quando esses autores concluem que a diminuição da PVC não deve ser meta do anesthesiologista no TOF, pois pode determinar aumento nos valores de creatinina plasmática e na necessidade de diálise. O aumento na creatinina plasmática implica em pior prognóstico no TOF e tem sido relacionado à sepsis, à maior mortalidade do enxerto, aos maiores custos e à necessidade de diálise pós-operatória (Planinsic & Lebowitz, 2006). Sendo assim, preferimos aguardar mais estudos que comprovem o real benefício dessa conduta. Como a equipe apresentava experiência em TOF e utilizaram-se, em muitos casos, enxertos “marginais”, preferiu-se não adicionar outro fator de risco ao sistema para os rins.

A utilização dos hemocomponentes pode e deve ser realizada em situações de sangramento intenso. Entretanto, seu emprego com objetivo profilático tem sido discutido (Massicotte et al., 2004; Lisman et al., 2006b). Não existe consenso a respeito disso e as opiniões são muito variáveis entre as instituições e, até entre os diferentes anesthesiologistas da mesma instituição (Ozier et al., 2003). Nem sempre a indicação é baseada em evidências e estudos prospectivos multicêntricos são necessários para estabelecimento de protocolos mais detalhados.

No estudo, os critérios adotados para transfusão de CHs foram transporte de oxigênio inadequado, avaliação da hemodinâmica por parâmetros específicos (FC, PAM, PVC, PAP, PAPO, DC e diurese) e valores da hemoglobina inferiores a 8 mg/dL. Quando havia dúvidas na indicação, colheu-se uma amostra do sangue venoso misto pelo cateter de artéria pulmonar e mediu-se a saturação venosa mista de oxigênio. Valores menores que 70%, foram indicações de transfusão de CH. Não se utilizou o lactato sanguíneo como critério, devido ao fato do laboratório do hospital não realizar esse exame em tempo hábil para nos auxiliar nas condutas.

Não está totalmente esclarecido se a utilização da técnica *piggyback* diminui o consumo de hemocomponentes no intraoperatório do transplante hepático. Vários autores obtiveram redução importante do consumo de concentrado de hemácias com o emprego dessa técnica, de 15 para 10 unidades (Nemes et al., 2005), de $18,03 \pm 11,46$ para $12 \pm 7,43$ unidades (Moreno-Gonzalez et al., 2003). Porém outros pesquisadores não observaram redução no consumo de hemocomponentes com a sua utilização (Meunier et al., 1993; Carvalho et al., 1999).

Tabela 51 - Revisão da utilização de hemocomponentes em pacientes submetidos ao transplante hepático.

Autor , (ano)	n	CH	PFC (U)	Plaquetas (U)
Zieniewicz et al.,(2002)	79	PB -3.400ml ;BP – 8.400ml #		
Frasco et al (2005).	96	2,9±2,7 U	2,5±2,4	1,2±1
Massicotte et al.,(2005a)	206	2,8+3,5 U	4,1+4,1	0,4+1,9
Mangus et al., (2007)	526	3 U	7	6
de Boer et al.,(2008)	236	2,5 U (0-6)	2 (0-7)	0 (0-1)
Massicotte et al., (2008)	200	0,3±0,8 U	0	0
Mehrabi et al.,(2009)	500	4,1 U	14	

n = número de pacientes do estudo; CH = concentrado de hemácias; PFC = plasma fresco congelado; PB = técnica *piggyback*; BP = técnica convencional *cl bypass*; #

Vários estudos relacionaram a transfusão de concentrado de hemácias (CH) e à menor taxa da sobrevivência no TOF (Mor et al., 1993; Ramos et al., 2003; Massicotte et al., 2005a; de Boer et al., 2008). Por isso, os esforços tem sido direcionados para diminuição das taxas de transfusão de CH. Entretanto, essa mesma preocupação nem sempre se estendeu para os outros componentes do sangue. De fato, a desconfiança sobre a resposta hemostática do paciente durante o TOF conduziu à utilização de PFC ou plaquetas para correção de alterações encontradas nos exames da coagulação, mas não propriamente da coagulação “in vivo”.

No estudo, o uso de PFC, crioprecipitado (Crio) e de plaquetas também foi pequeno e não houve diferença significativa entre os grupos. Somente um paciente do grupo C e três pacientes no grupo PB receberam plaquetas no intraoperatório; no grupo C três pacientes e dois no grupo PB receberam crioprecipitado e três pacientes no grupo C e seis no grupo PB receberam PFC.

Quando se observou sangramento de origem não cirúrgica a primeira atitude foi checar a temperatura central do paciente. Em seguida foram coletadas amostras de sangue para realização de contagem do número de plaquetas e dosagem do fibrinogênio plasmático. Nos pacientes que até então, não haviam

apresentado sangramento volumoso e reposição volêmica maciça, em que a contagem de plaquetas e a dosagem de fibrinogênio foram normais no pré-operatório, o PFC foi utilizado. Em casos de diminuição importante do número de plaquetas com sangramento não cirúrgico, estas foram transfundidas. Quando os curativos do acesso venoso central e/ou de punções venosas, que antes apresentavam-se secos, voltaram a apresentar sinais de sangramento ativo, suspeitava-se de fibrinólise, e o crioprecipitado foi utilizado. Caso o paciente não apresentasse sangramento de origem não cirúrgica, nenhum exame da coagulação foi coletado no intraoperatório.

Não é prática em nosso serviço a correção de valores de exames de coagulação sanguínea (TP e TTPA) sem que haja alterações clínicas concomitantes durante o TOF. Portanto, não se solicitou exame da coagulação de forma rotineira nos TOFs. A solicitação de rotina dos mesmos não alteraria nossa conduta e aumentaria os gastos de forma desnecessária.

Essa conduta é respaldada pelo fato de o paciente cirrótico apresentar diminuição na síntese de todos os fatores da coagulação, exceto o fator VIII e o fator de von Willebrand (Lisman et al., 2006a) que estão aumentados. A coagulopatia desses pacientes é considerada a responsável pela diátese hemorrágica que está associada ao paciente cirrótico. Entretanto, esse conceito foi questionado recentemente nos pacientes com cirrose estável porque, na avaliação dos testes convencionais da coagulação estes mostravam-se alterados, mas, no entanto, mostravam capacidade de geração de trombina comparável aos valores dos controles, quando a coagulação foi analisada globalmente, refletindo a função de fatores pró-coagulantes e de anticoagulantes naturais, como a antitrombina e a proteína C (Tripodi et al., 2006). Para explicar o paradoxo aparente, deve-se considerar que a proteína C e a antitrombina necessitam ser ativadas para exercerem atividade plena como anticoagulante; a ativação é obtida pelo complexo trombina-trombomodulina (Dahlback, 2004) e pelas

glicosaminoglicanas (Huntington, 2003), respectivamente. A trombomodulina e as glicosaminoglicanas são encontradas principalmente no endotélio e muito pouco no plasma. Consequentemente, os testes convencionais de coagulação podem não refletir o contrapeso entre as ações dos pró-coagulantes e dos anticoagulantes (Tripodi et al., 2006). Esse fato é particularmente importante no paciente cirrótico, em que a proteína C, a antitrombina e os fatores pró-coagulantes estão reduzidos. Portanto, os testes da coagulação TP e TTPA explicam a formação de trombina em função dos fatores pró-coagulantes, mas não a inibição da trombina mediada pelos fatores anticoagulantes. Esta é a explicação do porque não se tratou os pacientes que apresentavam exames “in vitro” alterados, pois é necessário haver correlação com o sangramento para que haja correta interpretação desses testes.

Em nosso serviço não se dispõe de tromboelastografia. Apesar de a tromboelastografia permitir análise mais completa da coagulação, por avaliar a capacidade viscoelástica do sangue, os fatores ligados ao endotélio não podem ser avaliados diretamente por essa técnica, que também é responsável por diferenças na avaliação da coagulação “in vivo”, por isso julgamos que quando se utiliza esse método de monitorização da coagulação, o tratamento só deve ser realizado na vigência de sangramento não cirúrgico.

Pesquisadores identificaram relação negativa entre a transfusão de PFC (Massicotte et al., 2005b) ou de plaquetas (de Boer et al., 2008) e a sobrevivência após o TOF. Além disso, assim como nós, existem pesquisadores que, na maior parte dos casos, não administram PFC ou plaquetas durante todo o procedimento, ao lado de baixa administração de CH (Massicotte et al., 2008).

Em todos os transplantes realizados pela nossa equipe, no período do estudo, foi utilizado tratamento farmacológico profilático com a aprotinina, para evitar a fibrinólise. A aprotinina é um inibidor da serina protease, derivada do pulmão bovino, que reduz a fibrinólise, inibindo a ação de diversas serinas

protease, incluindo a plasmina e a calicreína (Mannucci, 1998). O uso da aprotinina está relacionado a dois riscos em potencial: fenômenos tromboembólicos e insuficiência renal. Estudos de meta-análises têm confirmado a eficácia e segurança dos antifibrinolíticos na diminuição da perda sanguínea no intraoperatório do TOF (Henry et al., 2007; Molenaar et al., 2007). Em 25 e 26 de outubro de 2007, o US Food and Drug Administration (FDA), a Agência Espanhola de Medicamentos (Agemed) e a agência de Medicamentos da Alemanha (BfArM) informaram que os pesquisadores do Ottawa Health Institute interromperam um estudo o com o uso de aprotinina, porque os dados sugeriam aumento do risco de morte, quando comparado a dois outros medicamentos antifibrinolíticos, utilizados no estudo. Em cinco de novembro, o FDA, a BfArM e a Agemed requisitaram à Bayer que suspendesse a comercialização do produto. A partir disso, a empresa decidiu suspender a comercialização do produto em todo o mundo, até que mais dados sobre sua segurança possam ser avaliados (Anvisa, 2007).

Atribuiu-se a menor utilização de hemocomponentes nesse estudo à habilidade da equipe cirúrgica, à utilização de aprotinina, à restrita e criteriosa indicação dos hemocomponentes e ao adequado controle hemodinâmico e farmacológico no período intraoperatório.

5.2.1.6 Débito urinário

Podem ser considerados sinais de funcionamento do enxerto ainda na sala operatória o aumento do débito urinário após a reperfusão do enxerto, o aumento da temperatura pelo aumento do metabolismo, a melhora espontânea dos valores de pH na gasometria arterial, a diminuição dos valores do potássio plasmático e a produção de bile observada no campo cirúrgico (Steadman, 2004). Não foi possível resgatar os valores das gasometrias, pois os valores encontrados nas pastas nem sempre apresentavam o horário da coleta do exame.

A produção de bile sempre foi observada pela equipe como sinal de funcionamento do enxerto, porém essa informação não foi anotada em prontuário, o que nos impede de utilizá-la.

A presença de diurese é um parâmetro clínico importante para avaliação do funcionamento ou não do enxerto. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos momentos, sendo que o débito urinário foi significativamente maior na fase neo-hepática em ambos os grupos, sem que houvesse estímulo adicional farmacológico da diurese, corroborando aos demais achados clínicos da sala operatória, indicando a adequação do funcionamento do fígado enxertado.

Alterações frequentes e abruptas na volemia e na hemodinâmica renal ocorrem durante as várias fases do TOF e podem alterar significativamente a função renal durante o período intraoperatório e pós-operatório (Corti et al., 1997). Na fase anepática o clampeamento da veia porta e da veia cava inferior promove aumento nas pressões dessas veias levando à diminuição da pressão de perfusão renal com conseqüente diminuição do ritmo de filtração glomerular e débito urinário (Khosravi et al., 2007).

Em estudo prospectivo, Khosravi et al (2007) encontraram diminuição significativa do débito urinário durante a fase anepática em pacientes submetidos ao TOF pela técnica de *piggyback* com clampeamento da veia cava inferior. O valor do débito urinário, de $3,64 \pm 3,58$ ml/kg/h diminuiu para $1,28 \pm 2,58$ ml/kg/h durante o clampeamento e retornou a valores semelhantes aos iniciais de $3,56 \pm 3,64$ ml/kg/h 30 minutos após o desclampeamento. Esses autores estimularam a diurese com diuréticos e manitol e obtiveram grandes volumes de diurese, o que determinou maior reposição da volemia com cristalóides e/ou colóides com os seus riscos para os pulmões e para a coagulação. Em nosso serviço o manitol sempre foi utilizado em todos os transplantes, porém a furosemida foi raramente empregada.

5.2.1.7 Temperatura central

Os valores da temperatura central antes da reperfusão do enxerto e ao final da cirurgia não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Entretanto, em ambos os grupos, os valores da temperatura central no final da cirurgia aumentaram significativamente em relação aos valores pré-reperfusão. (Tabela 29).

Apesar da utilização dos sistemas de aquecimento de fluidos e manta térmica superior e inferior, com frequência os pacientes apresentam no final da fase anepática, valores de temperatura central menores do que os valores iniciais. A ausência do fígado, maior órgão metabólico, na fase anepática associada aos efeitos da anestesia geral, da reperfusão do enxerto e às perdas de calor por convecção e condução, é responsável pela diminuição da temperatura central. A preocupação com a temperatura sempre inspirou cuidados especiais dos anesthesiologistas desde os primeiros transplantes de fígado realizados, conforme descrito por Aldrete et al. (1969). Naquela época já se utilizavam sistemas para aquecimento dos pacientes e fluidos.

Após a reperfusão e estabilização hemodinâmica, o enxerto funcionante determina intensa atividade metabólica, que se observou indiretamente pela necessidade, quase que imediata, de retornar a infusão do propofol aos valores de infusão da fase pré-anepática, sempre guiados pelo BIS. O aumento da atividade metabólica habitualmente conduz a elevação da temperatura central até o término da cirurgia, o que explica os resultados obtidos, com aumento dos valores da temperatura central no final da cirurgia em relação aos valores pré-reperfusão.

Outro aspecto importante no controle rigoroso da temperatura central, é que a cascata da coagulação sanguínea consiste em reações enzimáticas, que dependem da temperatura para o perfeito funcionamento. A manutenção dos valores da temperatura central próximos aos considerados normais, certamente

foi um dos fatores que determinaram baixo consumo de hemocomponentes nos TOFs que foram incluídos no estudo.

5.2.2 Período pós-operatório

5.2.2.1 Função renal

A creatinina plasmática foi significativamente maior no grupo C no primeiro e quinto dia do pós-operatório. Entretanto, os valores da uréia plasmática não se alteraram de forma significativa em ambos os grupos, mas se elevaram significativamente no pós-operatório dos dois grupos (Tabela 30 e Tabela 31). A necessidade de terapia dialítica não apresentou diferença significativa entre os grupos, sendo necessária em três pacientes do grupo C (9,6%) e em cinco do grupo PB (17%) (Tabela 32).

A insuficiência renal no pós-operatório do transplante hepático é comum e na maioria das vezes é transitória, caracterizada por um período de oligúria e aumento dos valores da creatinina no pós-operatório, com incidência que varia de 12% a 70% e traz associado um pior prognóstico, particularmente se requerer tratamento dialítico, que pode desenvolver-se antes, durante ou depois do TOF. Essa ampla variação na sua incidência deve-se aos inúmeros critérios de IRA adotados nos estudos, o que dificulta estimar a sua real incidência e a comparação entre os estudos. A IRA, definida como a redução do ritmo de filtração glomerular suficiente para causar azotemia, eleva o índice de mortalidade para mais de 60% (Planinsic & Lebowitz, 2006).

O mecanismo mais frequente pelo qual a IRA se instala em pacientes submetidos ao TOF é a necrose tubular aguda (NTA), além de outras causas pré-renais como a síndrome hepatorenal. Porém, a falência pós-renal também pode ocorrer. A NTA corresponde a 50% das causas de IRA pré-transplante (Fraleley et al., 1998) e pode ter causa iatrogênica, em consequência da administração de diuréticos, fármacos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou contrastes

radiológicos intravenosos utilizados em inúmeros exames. Adicionalmente, contribuem para a sua elevada incidência, a hipotensão no período perioperatório, a sepsis e a desidratação e, no pós-operatório, a utilização de vários fármacos, como o tracolimus, as ciclosporinas, a anfotericina B, os anti-inflamatórios não esteróides, entre outros (Esson & Schrier, 2002).

A fisiopatologia da IRA revela múltiplas mudanças na hemodinâmica associadas à doença hepática avançada, que em casos mais graves determinam a síndrome hepatorenal.

Afonso et al. (2008b) estudaram a depuração de creatinina em 118 pacientes antes e após o TOF e avaliaram a incidência de insuficiência renal no pós-operatório. Distribuíram os pacientes em dois grupos: os que apresentavam função renal pré-operatória normal, com $D_{Cr} \geq 70$ ml/min (grupo I) e os que tinham função renal pré-operatória já alterada, $D_{Cr} < 70$ ml/h (grupo II). Foram avaliadas a função renal no pós-operatório, a permanência hospitalar, e a sobrevida em 30 dias e em um ano. A incidência de disfunção renal pós-TOF foi classificada como moderada, com creatinina entre 2 e 3 mg/dL, e grave quando a creatinina foi maior que 3 mg/dl ou necessitou de tratamento dialítico. O grupo II apresentou incidência significativamente maior de IRA que o grupo I, mas a incidência de tratamento dialítico foi igual entre os grupos, bem como o tempo de internação e a sobrevida em 30 dias e um ano. Entretanto, quando foram avaliados os pacientes que apresentaram IRA grave no pós-operatório em relação aos demais pacientes, a taxa de sobrevida foi significativamente menor: de 30 dias, de 69% contra 95%, e de um ano de 41% e 86%, respectivamente. O estudo, segundo os autores, indica que os pacientes que desenvolveram disfunção renal grave pós-TOF, independente da função renal no pré-operatório, apresentaram menor sobrevida.

Em estudo avaliando 500 TOFs com a técnica PB, Mehrabi et al (2009) relataram incidência de 6,5% de insuficiência renal que necessitou de tratamento dialítico no pós-operatório. Porém, no estudo, os autores

consideraram somente os pacientes que necessitaram de diálise por período superior a duas semanas, ou seja, não levaram em conta os pacientes que necessitaram de diálise por período menor de duas semanas. Desconsiderou que a necessidade de diálise, por si só, já é comprovação de ocorrência de insuficiência renal grave.

5.2.2.2 Função hepática e lesão de preservação

A capacidade das vias metabólicas hepáticas tem relação com a integridade estrutural e da função celular. Na lesão hepática ocorre um processo de alterações da permeabilidade do tecido hepático, que se manifesta pela passagem de moléculas do espaço intra para o extracelular.

Juntamente com a lesão celular promovida pelos períodos de isquemia/reperfusão, ocorrem morte celular e apoptose com liberação de diferentes enzimas celulares. Em lesões extensas, é possível a identificação de quase todas as enzimas tissulares. Todavia, torna-se necessário estabelecer um diagnóstico diferencial de acordo com os padrões enzimáticos, em virtude das suas diferentes localizações, solubilidades e comportamentos em face das diferentes lesões. Assim temos: 1) Indicadores de integridade celular - a) aminotransferases, b) desidrogenase láctica, c) glutamato desidrogenase; 2) Indicadores de reação celular ou sobrecarga – a) fosfatase alcalina (FA), b) gamaglutamiltransferase; 3) Indicadores de síntese protéica – a) fatores de coagulação, b) pseudocolinesterases (Colichon et al., 2001).

No pós-operatório imediato, os valores das enzimas hepáticas ALT e AST, associados aos valores plasmáticos de fosfatase alcalina e bilirrubinas, fornecem informações relevantes sobre o grau de lesão hepatocelular e das vias biliares. O TP e o RNI nos informam a capacidade de síntese do órgão enxertado. As alterações nos resultados desses exames podem sugerir complicações no pós-operatório, como trombose da veia porta e da artéria hepática, fístula biliar, estenose biliar, rejeição aguda, etc.

TP e RNI

Houve diminuição progressiva e significativa do tempo de protrombina em ambos os grupos, mas no grupo PB a redução dos valores foi um pouco mais lenta, com alteração significativa, em relação ao controle, no oitavo e décimo dias do pós-operatório (PO) ($p < 0,05$). No sétimo e décimo dias, o TP foi maior no grupo PB em comparação com o grupo C ($p < 0,05$), conforme mostra a Tabela 33. Contudo, quando se avaliou o RNI, que é a relação do TP com o controle, não se encontrou diferença significativa entre os grupos nos momentos estudados e o decaimento do seu valor, mostra que, no quinto dia do PO, os pacientes já apresentavam RNI próximos aos valores normais, evolução compatível com o funcionamento dos enxertos.

Normalmente, os valores desses exames estão aumentados nos primeiros dias do pós operatório do TOF, em consequência da intensa agressão do fenômeno de isquemia e reperfusão. Entretanto, o não decaimento progressivo dos valores nos dias subsequentes deve gerar preocupação na equipe e se faz necessária a solicitação de outros exames complementares, como a ultrassonografia com *doppler* e de outros exames ,conforme o caso, para investigar a possibilidade de trombose da veia porta e da artéria hepática e também a integridade das vias biliares.

A lesão da isquemia/reperfusão produz a destruição de hepatócitos e redução da síntese das glicoproteínas produzidas no fígado. Estas participam da hemostasia como pró-coagulantes e também como inibidores da coagulação e do sistema fibrinolítico (Chamone et al., 2001). A expressão clínica laboratorial será reflexo das meias vidas biológicas dessas proteínas. Em virtude do fator VII da coagulação apresentar a menor meia vida, de 4 a 6 horas, a primeira alteração laboratorial é o aumento do TP. O fator V pode não apresentar grandes alterações, desde que tivesse valores normais no pré-operatório, pois o mesmo

apresenta meia vida de 12 a 36 horas. Lembrar que a alteração do TP e do RNI não significa sangramento, pelos motivos já discutidos no tópico “Hemocomponentes”.

Fosfatase alcalina (FA) e bilirrubinas totais

Até o quarto dia de pós-operatório no grupo C e até o oitavo no grupo PB, houve aumento significativo dos valores da fosfatase alcalina, que se mantiveram estáveis e significativamente elevados até o 10º dia nos dois grupos ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos, conforme mostra a Tabela 37. Esse é o padrão esperado e é secundário à lesão de preservação do enxerto. Caso os valores continuassem a aumentar, investigação adicional seria obrigatória. Caso não houvesse decaimento dos valores de AST, ALT e RNI, provavelmente o enxerto não estaria funcionando.

A fosfatase alcalina é uma enzima presente nas células que delineiam os ductos biliares do fígado, sendo teste altamente sensível para avaliação da integridade do sistema biliar. A artéria hepática é responsável pelo suprimento sanguíneo da árvore biliar intra-hepática e, por esse motivo, a ocorrência de trombose nessa artéria é comumente associada às complicações nas vias biliares, com elevação persistente da FA.

Nos primeiros quatro dias do pós-operatório houve aumento significativo dos valores plasmáticos das bilirrubinas totais no grupo C, que se mantiveram significativamente elevados até o 10º dia ($p < 0,05$). No grupo PB, os valores das bilirrubinas totais permaneceram sem alteração significativa no pós-operatório, com exceção do 2º dia do pós-operatório, quando diminuíram significativamente ($p < 0,05$). Nos 1º, 3º, 4º e 7º dias de pós-operatório, seus valores no grupo PB foram significativamente mais elevados que os do grupo C ($p < 0,05$) (Tabela 38). A evolução, com aumento de seus valores nos primeiros dias do pós-operatório é comum, principalmente se o grau de lesão for elevado.

AST e ALT

A evolução do AST foi semelhante entre os grupos C e PB, sendo que 14 (48%) pacientes do grupo PB e 17 (54%) no grupo C apresentaram no primeiro dia pós-operatório AST maior que 1500. Esses valores revelam alto grau de lesão hepatocelular promovido pela isquemia e reperfusão, o que é explicado pela utilização de fígados marginais, na maioria dos pacientes. Houve diminuição progressiva dos valores de AST nos dias subsequentes até o momento da alta hospitalar em ambos os grupos, indicando que houve regressão do processo de lesão hepatocelular

Quando a lesão hepática é leve, a elevação da AST se deve basicamente ao comprometimento citoplasmático. Porém, quando a lesão se agrava, participa também a AST das mitocôndrias, razão pela qual os valores altos de AST indicam lesão do hepatócito (Colichon et al., 2001).

O não decaimento dessa enzima e da ALT nos dias subsequentes ao TOF indicam que podem-se estar frente à disfunção grave do enxerto ou do não funcionamento primário do enxerto.

5.2.2.3 Permanência na UTI e hospital

No estudo, o período mínimo de permanência na UTI e no hospital foi de 1 e 11 dias, em ambos os grupos, e o máximo foi de 26 e 46 dias no grupo C e de 19 e 48 dias no grupo PB. A mediana da permanência na UTI e no hospital não apresentou diferença significativa e foi de quatro e 11 dias no grupo C e três e 13 dias no grupo PB, respectivamente. Esses períodos de permanência foram semelhantes aos encontrados por Busque et al. (1998), que encontrou mediana de 3 dias para a permanência na UTI e de 11 dias de permanência hospitalar. Mehrabi et al (2009) estudaram 500 TOFs realizados pela técnica *piggyback* e encontraram mediana de permanência na UTI e hospitalar de 14 e 26 dias, respectivamente.

O aumento do período de permanência na UTI e hospitalar de pacientes submetidos ao transplante de fígado pode estar associado à diminuição significativa da sobrevida e ao aumento dos custos do TOF. Estudos demonstraram que estadia hospitalar prolongada após o TOF ocorre com maior frequência nos pacientes que não apresentaram produção imediata de bile, nos que receberam mais de 20 unidades de plaquetas durante a cirurgia, naqueles que apresentaram diminuição do débito urinário durante o período imediato após a reperfusão do enxerto e nos receptores que desenvolveram disfunção de múltiplos órgãos (Bennett-Guerrero et al., 2001; Markmann et al., 2003).

Smith et al. (2009) identificaram como fatores independentes pré-transplante associados à permanência prolongada na UTI o escore MELD elevado e a realização de TOF em pacientes que já estavam internados em UTI. Identificaram como fatores independentes pós-transplante, os episódios de sangramento gastrointestinal, a infecção bacteriana e o desenvolvimento de IRA. A sobrevivência em um ano foi significativamente menor nos pacientes com tempo de permanência prolongada na UTI, quando comparada aos que permaneceram menos de 30 dias (57% contra 94%). Entretanto, após três anos, a sobrevivência nos dois grupos evoluíram sem diferença significativa, sugerindo que a hospitalização prolongada do TOF não conduziu ao aumento contínuo na mortalidade, após o primeiro ano.

5.2.2.4 Sobrevida do enxerto e receptor

No estudo não se observou diferença significativa entre os grupos nas taxas de sobrevivência dos pacientes e dos enxertos em um, três e cinco anos. A taxa de retransplantes foi pequena, apenas quatro em 60 transplantes, que corresponde a 6,6%.

A sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante hepático é bastante variável entre os diferentes serviços. Na última década, avanços significativos na seleção de pacientes, das técnicas cirúrgicas e anestésicas e do

suporte farmacológico conduziram a uma redução na morbidade e mortalidade pós-transplante hepático (Tabela 52).

Infelizmente, a necessidade do transplante de fígado continua a aumentar, excedendo a disponibilidade de órgãos.

Cerca de 64.000 transplantes hepáticos foram realizados na Europa desde 1988 até o ano de 2008. A sobrevida em um ano, até 1985, foi de 34%, de 1985 a 1989 foi de 64%, de 1990 e 1994 atingiu 81%, estabilizando-se em 82% nos dias atuais. A sobrevivência atinge 72% após cinco anos e 62% após dez anos (ELTR, 2008d; Strassburg & Manns, 2009). Nos Estados Unidos, a sobrevivência dos pacientes submetidos ao primeiro transplante foi de 87,7%, 79,9% e 74,3% em um, três e cinco anos respectivamente (OPTN, 2009b).

Quando comparamos a sobrevida dos pacientes do presente estudo com os dados da literatura (Tabela 52), encontram-se sobrevida menor, com maior diferença no terceiro e quinto anos após o transplante. Assim, no primeiro ano de vida, a sobrevida nos grupos C e PB de 75% e 78% respectivamente, se aproximaram dos valores europeus, de 82% (ELTR, 2008). Entretanto, quando comparam-se os dados no terceiro e quinto anos após o transplante, a diferença no tempo de sobrevida aumenta. Assim, enquanto as taxas no terceiro e quinto anos nos grupos C e PB foram de 60% e 64% e de 60% e 58%, respectivamente, os dados europeus mostraram valores de 75% e 71% e os americanos de 79% e 74% (OPTN, 2008a). Contudo, quando se comparam os dados desse estudo com os dados nacionais obtidos com a Secretaria Estadual de Transplantes do Estado de São Paulo, as taxas de sobrevida foram semelhantes às do Estado e superiores às taxas da Regional II, que corresponde ao interior do Estado de São Paulo (Tabela 53) (SES, 2009).

Tabela 52 – Revisão da literatura com indicação dos autores, ano do estudo e número de pacientes do estudo (n) e respectivas taxas da sobrevida dos pacientes em um, três e cinco anos de pacientes submetidos ao transplante de fígado.

Autor , ano (n)	% de sobrevida dos pacientes (anos)								
	Técnica C			Técnica PB			Geral		
	1	3	5	1	3	5	1	3	5
Starzl et al., 1982 (170)	-	-	-	-	-	-	30		
Busque et al., 1998 (129)	87	-	-	85	-	-			
Zieniewicz et al., 2002 (79)							72		
Miyamoto et al., 2004 (167)	90	83	80	83	78	78			
Amador et al., 2005 (1000)							86		73
Nemes et al., 2005a	62	55	52	79	71	63			
Weismuller et al., 2008 (133)	-	-	-	-	-	-	81	-	-
ELTR, 2008 (64.000)							82	75	72
OPTN, 2008 (12.926)	-	-	-	-	-	-	87	79	73

Algumas considerações não podem deixar de ser feitas: 1) o tempo para o deslocamento na captação dos enxertos nos Centros transplantadores do interior do Estado, provavelmente, aumenta o tempo de isquemia fria que, por si só, é fator independente de piora da sobrevida (Stahl et al.,2008); a proporção de pacientes transplantados de 2003 a 2006 com tempo de isquemia fria entre 11 e 15 horas foi de 8,5 a 10% nos EUA, enquanto nesse estudo foi de aproximadamente 25% ; 2) a maior parte dos enxertos transplantados em Sorocaba foi oriunda de doadores marginais, confirmado pelo fato de 73% dos fígados utilizados terem sido recusados por outros centros transplantadores por fatores relacionados aos doadores (Tabela 10); 3) 50% dos receptores apresentavam cirrose de etiologia viral e classificação de Child Pugh C, sinalizando maior gravidade dos pacientes transplantados no Hospital Unimed de Sorocaba; 4) a gravidade dos pacientes que aguardavam na fila de espera de Sorocaba, provavelmente foi mais acentuada que a dos demais, pois a taxa de

mortalidade dos pacientes em fila de espera de Sorocaba foi três vezes maior que as taxas das Regionais I e II e do Estado;

Tendo em vista também, que o Estado de São Paulo é responsável por mais de 50% dos transplantes de fígado realizados no Brasil, acreditamos que a sobrevida no primeiro ano podem ser consideradas como adequadas, apesar de pouco inferior à dos dados internacionais. No segundo e terceiro anos, a diferença no tempo de sobrevida foi maior quando comparada com a literatura internacional, mas não com os dados nacionais. O Brasil é o país que tem o maior serviço de transplantes financiado pelo poder público no mundo, com 90% dos transplantes financiados pelo Sistema Único de Saúde.

Tabela 53 - Sobrevida em um, três e cinco anos nos grupos convencional (C) e *piggyback* (PB), na grande São Paulo (Regional I), no interior de São Paulo (Regional II) e no Estado de São Paulo

Tempo (anos)	Hospital Unimed de Sorocaba		*Grande São Paulo %	*Interior %	*Estado de São Paulo %
	Grupo C %	Grupo PB %			
1	78,6	75,0	71,6	61,4	68,7
3	60,7	64,3	66,8	55,9	63,6
5	60,7	57,9	64,6	53,3	61,2

*Dados obtidos na Secretaria de Estado da Saúde / Secretaria Estadual de Transplante de São Paulo

5.2.2.5 Custos financeiros

O transplante de fígado é um tratamento extremamente oneroso. O custo real de um transplante é muito maior do que a maioria dos trabalhos mostra, pois geralmente não estão computadas várias despesas que envolvem todo o processo desde a seleção dos receptores até o acompanhamento do pós-operatório durante toda a vida do paciente. Assim destacamos 1) a seleção dos pacientes que requer avaliação diagnóstica extensiva e equipe multidisciplinar; 2) a obtenção do órgão gera custos elevados devido às escalas de plantão dos sistemas de captação de órgãos, à distribuição das equipes especializadas e à necessidade de transporte em distâncias consideráveis entre o centro

transplantador e o local onde se encontra o doador; 3) a complexidade do procedimento cirúrgico, o que requer médico altamente treinado; 4) a elevada morbidade após o transplante, com necessidade de reintervenções radiológicas e eventualmente cirúrgicas, bem como o uso prolongado de medicações, muitas delas de elevados custos; 5) as readmissões e mesmo os retransplantes, que não são infrequentes (Englesbe et al., 2006).

Especial atenção tem sido dada às despesas médico-hospitalares e, principalmente, às verbas destinadas à saúde pública em todo o mundo. Se considerarmos o Brasil, essa atenção tem merecido destaque ainda maior, ora pela constante e cada vez maior escassez de verbas destinadas à saúde, ora pelo mau uso da mesma. Neste cenário, procedimentos de alto custo e com pouca abrangência populacional são constantemente questionados e negligenciados.

Entretanto, não se pode analisar o custo do transplante de fígado utilizando apenas os números frios que ele determina. Deve-se considerar que o serviço de transplante de fígado proporciona melhoria global da atenção médica prestada pela instituição, tais como o melhor manuseio do paciente cirúrgico e o aprimoramento e a qualificação técnica das equipes de cirurgia, terapia intensiva e da anestesiologia.

Os transplantes desse estudo foram realizados no Hospital Unimed de Sorocaba, que pertence a uma cooperativa de médicos, em convênio estabelecido com a prefeitura municipal de Sorocaba e o Sistema Único de Saúde, com verbas provenientes do governo federal. Tal fato impõe rigor na aferição dos custos, pois a continuidade do programa é dependente do resultado financeiro no qual, no mínimo, não pode ocorrer perdas significativas.

Existe ampla variação de custos entre os diferentes centros transplantadores. Em nosso país existem poucos dados na literatura sobre esse tema e a comparação com a literatura internacional nunca foi feita de forma adequada, levando-se em consideração as variações econômicas do mundo globalizado.

Em 1997, pesquisa realizada na Universidade Federal do Paraná, mostrou custo médio dos transplantes hepáticos de US\$ 21,505.53. O item que mais onerou o transplante foi o de hemocomponentes (US\$ 7,760.00), com cerca de 30% do custo total dos transplantes. Os custos de exames complementares, dos hemocomponentes e dos procedimentos foram baseados na tabela de honorários médicos de 1992 da Associação Médica Brasileira (AMB) e os custos com diária hospitalar, de terapia intensiva e taxa de sala de operação foram baseados nos valores cobrados pelo hospital aos convênios em acomodação de apartamento. O custo dos medicamentos foi obtido do índice brasileiro de guia farmacêutico (Brasíndice) (Coelho et al., 1997). Os mesmos autores, em 2005, realizaram estudo comparativo analisando os custos do transplante hepático com doador cadáver e doador vivo, sendo o valor médio do transplante com doador cadáver foi de US\$ 21,582.90 (Coelho et al., 2005). Entretanto, Coelho et al. não aplicaram as correções necessárias para tornar os valores comparáveis com os da literatura internacional.

Outra pesquisa realizada em nosso país, no ano de 2002, na Universidade Federal do Recife (Ferraz et al., 2002), avaliou as contas médicas dos transplantes hepáticos realizados nessa instituição, no período de maio de 1998 a maio de 2001, mostrando custo médio de R\$ 22.184,40 (US\$ 8,873.76). Porém, nesses cálculos, não foram incluídos os honorários da equipe médica, de enfermagem, técnicos e paramédicos, bem como dos hemocomponentes. Além disso, todos os valores foram baseados no custo da compra, sem encargos administrativos. Também se deve considerar que nesse estudo somente quatro pacientes foram analisados, dos quais dois faleceram no pós-operatório.

Tabela 54 – Custos dos transplantes hepáticos corrigidos pelo IGP-M em 01/07/2010 e ajustado pelo PIB *per capita* na paridade do poder de compra (PPC) e comparados com os valores encontrados no estudo de van de Hilst et al.(2009).

	EUA	Países da OECD	SOROCABA
	US\$	US\$	R\$ ou US\$
Valor médio/transplante em R\$	--	--	R\$ 35.078,26
Valor médio por transplante corrigida pelo IGP –M em R\$	--	--	R\$ 37.636,73
Valor médio/transplante em US\$	163,438.00*	103,548.00*	US\$ 15,488.00
Valor médio corrigido pelo PIB <i>per capita</i> e PPC corrigido p/ PPC dos países da OECD	129,425.00*	103,548.00*	US\$ 63,926,00

PIB – produto interno bruto; PPC – Paridade de poder de compra; OECD – Organization for Economic Cooperation and Development; *dados obtidos no estudo de van der Hilst et al. (2009)

Em estudo de revisão sistemática e meta-análise, van der Hilst et al. (2009) avaliaram a partir de 1990 até 2006, os estudos realizados sobre os custos financeiros dos TOFs. Entre 2000 citações, os autores selecionaram 30 artigos, que totalizaram 5975 transplantes, e compararam os custos dos transplantes de fígado nos EUA e nos países da OECD. Os valores desse estudo foram comparados com o custo dos transplantes do serviço de Sorocaba corrigidos pela inflação e ajustados pelo produto interno bruto *per capita* corrigidos pela paridade de poder e compra (PPC) nos países da OECD (Tabela 54). Dessa forma, o custo médio de cada transplante em Sorocaba foi 50,6% menor que nos EUA e 38,2% menor que nos países da OECD.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em face aos resultados obtidos, comparando-se a técnica convencional sem *bypass* venovenoso e a técnica com preservação da veia cava (*piggyback*) nos transplantes de fígado, realizados no Hospital Unimed de Sorocaba, pode-se concluir que:

- no período intraoperatório a técnica *piggyback* tem menor alteração hemodinâmica, duração da cirurgia maior e utiliza mais concentrados de hemácias.
- no período pós-operatório, a evolução clínica, sobrevida dos pacientes e enxertos e os custos financeiros dos transplantes foram semelhantes.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Acosta F, Rodriguez MA, Sansano T, Contreras RF, Reche M, Roques V, Beltran R, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Influence of surgical technique on postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:2380-1.

Adam R, Bismuth H, Diamond T, Ducot B, Morino M, Astarcioglu I, Johann M, Azoulay D, Chiche L, Bao YM. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet.* 1992;340:1373-6.

Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, O'Grady J, Pichlmayr R, Neuhaus P, Otte JB, Hoeckerstedt K, Bismuth H. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet.* 2000;356:621-7.

Afonso RC, Hidalgo R, Paes AT, Zurstrassen MP, Fonseca LE, Pandullo FL, Rezende MB, Meira-Filho SP, Ferraz-Neto BH. Impact of cumulative risk factors for expanded criteria donors on early survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008a;40:800-1.

Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, Fonseca LE, Pandullo FL, Rezende MB, Meira-Filho SP, Ferraz-Neto BH. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc.* 2008b;40:808-10.

Aldrete JA, LeVine DS, Gingrich TF. Experience in anesthesia for liver transplantation. *Anesth Analg.* 1969;48:802-14.

Amador A, Charco R, Marti J, Ferrer J, Mans E, Fondevila C, Fuster J, Grande L, Visa J, Rimola A, Navasa M, Garcia-Valdecasas JC. One thousand liver transplants: the hospital clinic experience. *Transplant Proc.* 2005;37:3916-8.

Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S, Lisker-Melman M, Korenblat K, Crippin J, Chapman WC. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2008;207:847-52.

Anvisa. Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº 12,. 2007 [updated 2007; cited 2010 10/01/2010]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br>.

Barshes NR, Lee T, Kilic M, Goss JA. Reconstruction of the hepatic venous outflow in piggyback liver transplantation. *Exp Clin Transplant.* 2004;2:189-95.

- Belghiti J, Noun R, Sauvanet A. Temporary portocaval anastomosis with preservation of caval flow during orthotopic liver transplantation. *Am J Surg.* 1995;169:277-9.
- Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;175:270-2.
- Bennett-Guerrero E, Feerman DE, Barclay GR, Parides MK, Sheiner PA, Mythen MG, Levine DM, Parker TS, Carroll SF, White ML, Winfree WJ. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative morbidity, poor graft function, and early rejection in 190 patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg.* 2001;136:1177-83.
- Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Boldrini A, Bisa M, Esposito M, Urbani L, Catalano G, Mosca F, Filipponi F. Fast track in liver transplantation: 5 years' experience. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22:584-90.
- Bismuth H, Azoulay D, Dennison A. Recent developments in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1993;25:2191-4.
- Brockmann J, Reddy S, Coussios C, Pigott D, Guirriero D, Hughes D, Morovat A, Roy D, Winter L, Friend PJ. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg.* 2009;250:1-6.
- Brown RSJ, Lake JR, Ascher NL, Emond JC, Roberts JP. Predictors of the cost of liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:170-6.
- Brunt EM, White H, Marsh JW, Holtmann B, Peters MG. Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: a case report. *Hepatology.* 1991;13:1017-21.
- Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B, Eror A, DeBraux S, Guzzi L, Leppaniemi A. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999;46:216-23.
- Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer J, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, de Ville de Goyet J, Pollard S, Salizzoni M, Rogiers X, Muhlbacher F, Garcia Valdecasas JC, Broelsch C, Jaeck D, Berenguer J, Gonzalez EM, Adam R. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet.* 2006;367:225-32.

Busque S, Esquivel CO, Concepcion W, So SK. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1998;65:77-82.

Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J*. 1968;4:535-40.

Cammu G, Bossuyt G, De Baerdemaeker L, Den Blauwen N, Struys M, Mortier E. Dose requirements and recovery profile of an infusion of cisatracurium during liver transplantation. *J Clin Anesth*. 2002;14:135-9.

Carrasco L, Sanchez-Bueno F, Sola J, Ruiz JM, Ramirez P, Robles R, Rodriguez JM, Parrilla P. Effects of cold ischemia time on the graft after orthotopic liver transplantation. A bile cytological study. *Transplantation*. 1996;61:393-6.

Carton EG, Rettke SR, Plevak DJ, Geiger HJ, Kranner PW, Coursin DB. Perioperative care of the liver transplant patient: Part 1. *Anesth Analg*. 1994;78:120-33.

Carvalho EM, Massarollo PC, Isern MR, Toledo NS, Kawacama J, Mies S, Raia S. Pulmonary evolution in conventional liver transplantation with venovenous bypass and the piggyback method. *Transplant Proc*. 1999;31:3064-6.

Chamone D, D'Amico E, Villaça P. Fígado e Hemostasia. In: Gayotto L, Alves A, editors. *Doenças do fígado e vias biliares*. 1º ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 59-68.

Chan KC, Lin CJ, Lee PH, Chen CF, Lai YL, Sun WZ, Cheng YJ. Propofol attenuates the decrease of dynamic compliance and water content in the lung by decreasing oxidative radicals released from the reperfused liver. *Anesth Analg*. 2008;107:1284-9.

Chen H, Peng CH, Shen BY, Deng XX, Shen C, Xie JJ, Dong W, Li HW. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6:141-6.

Cheng DC, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, David T, Sandler A. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology*. 1996;85:1300-10.

Clavien PA. Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion. *Hepatology*. 1998;28:281-5.

Coelho JC, Trubian PS, Freitas AC, Parolin MB, Schulz GJ, Martins EL. Cost comparison of cadaveric liver transplantation with living-donor transplantation. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51:158-63.

Coelho JC, Wiederkehr JC, Lacerda MA, Campos AC, Zeni Neto C, Matias JE, Campos GM. Cost of liver transplantation at the Clinical Hospital of the University of Parana, Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43:53-7.

Cohen J, Loewinger J, Hutin K, Sulkes J, Zelikovski A, Singer P. The safety of immediate extubation after abdominal aortic surgery: a prospective, randomized trial. *Anesth Analg.* 2001;93:1546-9.

Colichon A, Torezan F^o M, E S. Métodos diagnósticos: provas de função hepática. In: Gayotto L, Alves A, editors. *Doenças do fígado e vias biliares.* 1^o ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 140-50.

Contreras G, Garces G, Quartin AA, Cely C, LaGatta MA, Barreto GA, Roth D, Gomez E. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:228-33.

Correa J. Transplante de órgãos e tecidos. In: Garcia V, Abbud-F^o M, Neumann J, JOM P, editors. *Transplante de órgãos e tecidos.* 2^o ed. São Paulo: Segmento Farma; 2006. p. 138-40.

Corti A, Degasperi A, Colussi S, Mazza E, Amici O, Cristalli A, Prospero M, Scaiola A, Vai S, Notaro P, Ceresa F, Roselli E, Settembre A, Santandrea E. Evaluation of renal function during orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 1997;63:221-8.

Cuende N, Grande L, Sanjuan F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation.* 2002;73:1360.

Dahlback B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol.* 2004;79:109-16.

de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg.* 2008;106:32-44.

Deschenes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, Alpert E. Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage

on intraoperative biopsies during liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:357-61.

Doyle HR, Marino IR. Effect of donor age liver allograft function. *Transplantation.* 1996;61:1129-31.

Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ, Freeman RB, Belghiti J. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:1694-707.

ELTR. Age and sex of recipients - 1988 - 2008. 2008a [updated 2008a; cited 2009 dec, 29/ 2009]; Available from: <http://www.eltr.org>.

ELTR. Graft survival according to cold ischemic time in UW solution Urgent LT. 2008b [updated 2008b dec. 2008; cited 2009 Dec.r, 29, 2009]; Available from: <http://www.eltr.org>.

ELTR. Liver transplantation in Europe - indication in 41,696 cirrhosis. 2008c [updated 2008c dec 2008; cited 2009 dec 29, 2009]; Available from: <http://www.eltr.org>.

ELTR. Patient survival according to the year of liver transplantation. 2008d [updated 2008d; cited 2010 02/01/2010]; Available from: www.eltr.org.

Englesbe MJ, Dimick J, Mathur A, Ads Y, Welling TH, Pelletier SJ, Heidt DG, Magee JC, Sung RS, Punch JD, Hanto DW, Campbell DA, Jr. Who pays for biliary complications following liver transplant? A business case for quality improvement. *Am J Transplant.* 2006;6:2978-82.

Esson ML, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med.* 2002;137:744-52.

Estrin JA, Belani KG, Ascher NL, Lura D, Payne W, Najarian JS. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1989;21:350-5.

Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6:783-90.

Ferraz-Neto BH, Afonso RC, Leitão R, Macedo CP, Parra OM, Goehler F, Silva ED. Liver transplantation using "refused grafts": analysis of initial function and survival. *Transplant Proc.* 2002;34:521-2.

Ferraz-Neto BH, Hidalgo R, Thome T, Melo VAJ, Lobue A, Zurstrassen MP, Moraes JMJ, Meira-Filho SP, Rezende MB, Fonseca LE, Pandullo FL, Soeiro FS, Afonso RC. Analysis of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in a liver transplantation waiting list. *Transplant Proc.* 2007;39:2511-3.

Ferraz-Neto BH, Silva ED, Afonso RC, Gregory FH, Goehler F, Meira-Filho SP, Macedo CP, Leitão RM, Parra OM, Saad WA. Early extubation in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:3067-8.

Ferraz BAA, Lopez EPA, Sette MJA, Godoy MMG, Lima MHOLA, Araujo-Jr JGC, Nóbrega-Jr BG, Ferraz EM. Liver transplantation cost analysis at the hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. *Rev bras saúde matern infant.* 2002;2:313-8.

Figueras J, Sabate A, Fabregat J, Torras J, Drudis R, Rafecas A, Dalmau A, Bartolome C, Jaurrieta E. Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: a comparative study. *Transplant Proc.* 1993;25:2588-9.

Fouzas I, Sgourakis G, Nowak KM, Lang H, Cicinnati VR, Molmenti EP, Saner FH, Nadalin S, Papanikolaou V, Broelsch CE, Paul A, Sotiropoulos GC. Liver transplantation with grafts from septuagenarians. *Transplant Proc.* 2008;40:3198-200.

Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int.* 1998;54:518-24.

Frasco PE, Poterack KA, Hentz JG, Mulligan DC. A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation: relationship to model of end-stage liver disease score and baseline coagulation status. *Anesth Analg.* 2005;101:30-7, table of contents.

Freeman RB, Jr. Donor liver allocation: facts and fiction. *Transplantation.* 1999;68:1066-9.

Garcia VD, Pereira WA, Moreira LFP, Castro MCRd, Filho MA. Perfil dos Doadores de Órgãos no Brasil. São Paulo: Lado a Lado Com. & Mkt.; 2009a [updated 2009a 27/12/2009; cited 3]; Ano XV - no 3 - Janeiro/Setembro 2009:[23]. Available from: <http://www.abto.org.br>.

Garcia VD, Pereira WA, Moreira LFP, Castro MCRd, Filho MA. Transplantes realizados no ano de 2009. São Paulo: Lado a Lado Com. & Mkt.; 2009b

[updated 2009b 28/12/2009; cited 3 25/12/2009]; Ano XV - no 3 - Janeiro/Setembro 2009:[5-6]. Available from: <http://www.abto.org.br>.

Gayotto L, Leitão R. Patologia do fígado transplantado. In: Gayotto L, Alves A, editors. Doenças do fígado e vias biliares. 1º ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1219-35.

Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, Navasa M, Claria J, Rimola A, Arroyo V. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105:229-36.

Giullian JA, Marsh JW, Chung OK, Drougas JG, Wright JK, Chapman WC, Blair KT, Barnard SE, Feurer ID, Pinson CW. Effect of dopamine infusion (3-30 microg/kg/min) on hepatic hemodynamics. *J Surg Res*. 2000;88:52-7.

Glanemann M, Hoffmeister R, Neumann U, Spinelli A, Langrehr JM, Kaisers U, Neuhaus P. Fast tracking in liver transplantation: which patient benefits from this approach? *Transplant Proc*. 2007;39:535-6.

Glantzounis GK, Yang W, Koti RS, Mikhailidis DP, Seifalian AM, Davidson BR. Continuous infusion of N-acetylcysteine reduces liver warm ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*. 2004;91:1330-9.

Glauser FL. Systemic hemodynamic and cardiac function changes in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chest*. 1990;98:1210-5.

Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodes J. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20:565-73.

Greene SP, Soucy DM, Song WC, Barber AE, Hagedorn FN, Illner HP, Shires GT. Early isotonic saline resuscitation from uncontrolled hemorrhage in rats. *Surgery*. 1998;124:568-74.

Griffith BP, Shaw BWJ, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160:270-2.

Gu J, Lu K, Xia P, Tang M, Dai Q, Ma D, Tao G. Pharmacokinetics of propofol and extrahepatic UGT1A6 gene expression in anhepatic rats. *Pharmacology*. 2009;84:219-26.

Harrison P, Wendon J, Williams R. Evidence of increased guanylate cyclase activation by acetylcysteine in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996;23:1067-72.

Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD001886.

Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, Mortier E, Pattyn P, de Hemptinne B. Liver transplantation by preservation of the caval flow with temporary porto-caval shunt or veno-venous bypass. *Transplant Proc*. 1997;29:3609-10.

Huntington JA. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1535-49.

Jones R, Hardy KJ, Fletcher DR, Michell I, McNicol PL, Angus PW. Preservation of the inferior vena cava in orthotopic liver transplantation with selective use of veno-venous bypass: the piggy back operation. *Transplant Proc*. 1992;24:189-91.

Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M, Pierangeli F, Begliomini B, Mazzetti PG, Rossi R, Paladini R, Cavallari A. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int*. 1997;10:109-12.

Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, Merriman RB, Bass NM. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *J Hepatol*. 2008;49:595-9.

Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45:797-805.

Kanbak M, Karagoz AH, Erdem N, Oc B, Saricaoglu F, Ertas N, Berkkkan A, Abbasoglu O, Aypar U. Renal safety and extrahepatic defluorination of sevoflurane in hepatic transplantations. *Transplant Proc*. 2007;39:1544-8.

Kemmer NM, Neff GW. Liver transplantation trends and survival in the Asian population. *Transplantation*. 2009;88:392-4.

Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JA, David Mayer A, Bramhall SR, Mirza DF. Conventional versus piggyback technique of caval

implantation; without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study. *Transpl Int.* 2006;19:795-801.

Khosravi MB, Jalaieian H, Lahsae M, Ghaffaripour S, Salahi H, Bahador A, Nikeghbalian S, Davari HR, Salehipour M, Kazemi K, Nejatollahi SM, Shokrizadeh S, Gholami S, Malek-Hosseini SA. The effect of clamping of inferior vena cava and portal vein on urine output during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:1197-8.

Khoury GF, Mann ME, Porot MJ, Abdul-Rasool IH, Busuttill RW. Air embolism associated with veno-venous bypass during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology.* 1987;67:848-51.

Kiser TH, Maclaren R, Fish DN. Treatment of hepatorenal syndrome. *Pharmacotherapy.* 2009;29:1196-211.

Lanuti M, de Delva PE, Maher A, Wright CD, Gaissert HA, Wain JC, Donahue DM, Mathisen DJ. Feasibility and outcomes of an early extubation policy after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:2037-41.

Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology.* 1994;80:326-37.

Lawhead RG, Matsumi M, Peters KR, Landers DF, Becker GL, Earl RA. Plasma laudanosine levels in patients given atracurium during liver transplantation. *Anesth Analg.* 1993;76:569-73.

Lerut JP, Molle G, Donataccio M, De Kock M, Ciccarelli O, Laterre PF, Van Leeuw V, Bourlier P, de Ville de Goyet J, Reding R, Gibbs P, Otte JB. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? *Transpl Int.* 1997;10:171-9.

Levy MF, Greene L, Ramsay MA, Jennings LW, Ramsay KJ, Meng J, Hein HA, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Readmission to the intensive care unit after liver transplantation. *Crit Care Med.* 2001;29:18-24.

Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, Leebeek FW. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.* 2006a;44:53-61.

Lisman T, Caldwell SH, Leebeek FW, Porte RJ. Is chronic liver disease associated with a bleeding diathesis? *J Thromb Haemost.* 2006b;4:2059-60.

Llado L, Lama C, Busquets J, Ibanez L, Dalmau A, Camprubi I, Sanzol R, Jaurrieta E. Hemodynamics of the cirrhotic patient during liver transplantation. Influence of the preservation of portal and vena cava flow. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:13-6.

Lopez-Navidad A, Domingo P, Caballero F, Gonzalez C, Santiago C. Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation.* 1997;64:365-8.

Lumbreras C, Sanz F, Gonzalez A, Perez G, Ramos MJ, Aguado JM, Lizasoain M, Andres A, Moreno E, Gomez MA, Noriega AR. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33:722-6.

Machado MC, Bevilacqua RG, Cunha JC, da Cunha JE, Otsuka T, Suzuki T, Bacchella T, Srougi M, Lima-Goncalves E. Homotopic transplantation of the liver. Experimental study. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1969;24:247-54.

Machado MC, Goncalves EL, Bevilacqua RG, da Cunha JE, Cunha JC, Carvalho Filho O, Gonzalez Y, Musatti CC, Kieffer J, Bastos ES, Netto AC. Liver transplantation in dogs. Experimental study. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1967;22:357-63.

Maggi U, Rossi G, Colledan M, Fassati LR, Gridelli B, Reggiani P, Basadonna G, Colombo A, Doglia M, Ferla G, et al. Child-Pugh score and liver transplantation. *Transplant Proc.* 1993;25:1769-70.

Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, Yokoi H, Ligush J, Esquivel CO, Satake M. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987;19:2378-82.

Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Nasser-Moghaddam S, Rakhshani N, Tavangar SM, Sohrabpour AA, Tahaghoghi S. Reversibility of cirrhosis in autoimmune hepatitis. *Am J Med.* 2004;117:125-9.

Mandell MS, Campsen J, Zimmerman M, Biancofiore G, Tsou MY. The clinical value of early extubation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14:297-302.

Mandell MS, Durham J, Kumpe D, Trotter JF, Everson GT, Niemann CU. The effects of desflurane and propofol on portosystemic pressure in patients with portal hypertension. *Anesth Analg*. 2003;97:1573-7.

Mandell MS, Katz JJ, Wachs M, Gill E, Kam I. Circulatory pathophysiology and options in hemodynamic management during adult liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997;3:379-87.

Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, Nobari R, Tector AJ. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc*. 2007;39:3207-13.

Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339:245-53.

Margarit C, Lazaro JL, Balsells J, Charco R, Murio E, Edo A, Gifre E. Recipient hepatectomy with preservation of inferior vena cava reduces the need for venovenous bypass in liver transplantation. *Transpl Int*. 1994;7 Suppl 1:S152-4.

Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, Baquerizo A, Singer J, Yersiz H, Holt C, Ghobrial RM, Farmer DG, Busuttil RW. Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg*. 2003;196:566-72.

Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, Roy A. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation*. 2008;85:956-62.

Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. *Can J Anaesth*. 2005a;52:545-6.

Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg*. 2004;98:1245-51.

Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth*. 2005b;52:148-55.

Mehrabi A, Mood ZA, Fonouni H, Kashfi A, Hillebrand N, Muller SA, Encke J, Buchler MW, Schmidt J. A single-center experience of 500 liver transplants using the modified piggyback technique by Belghiti. *Liver Transpl*. 2009;15:466-74.

Meunier B, Bardaxoglou E, Chareton B, Landen S, Camus C, Roumeas J, Launois B. "Piggyback" method in hepatic transplantation. *Chirurgie*. 1993;119:682-5.

Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, Peeters PM, de Jong KP, Porte RJ, van den Berg AP, Hendriks HG, Slooff MJ. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults. *Clin Transplant*. 2004;18:686-93.

Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2007;7:185-94.

Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Pina E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2008;147:153-9.

Moore FD, Wheelie HB, Demissianos HV, Smith LL, Balankura O, Abel K, Greenberg JB, Dammin GJ. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg*. 1960;152:374-87.

Mor E, Jennings L, Gonwa TA, Holman MJ, Gibbs J, Solomon H, Goldstein RM, Husberg BS, Watemberg IA, Klintmalm GB. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1993;176:219-27.

Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz JG, Fundora Y, Ortega P, Moreno Elola-Olaso A, Garcia Garcia I, Jimenez Romero C, Loinaz C, Gomez Sanz R, Abradelo M. Advantages of the piggy back technique on intraoperative transfusion, fluid consumption, and vasoactive drugs requirements in liver transplantation: a comparative study. *Transplant Proc*. 2003;35:1918-9.

Moreno C, Sabate A, Figueras J, Camprubi I, Dalmau A, Fabregat J, Koo M, Ramos E, Llado L, Rafecas A. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: Influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transpl*. 2006;12:1607-14.

Mosimann F, Gillet M. Retransplantation of the liver after side-to-side caval anastomosis. *Transpl Int*. 1995;8:157-8.

Moug SJ, Smith D, Leen E, Angerson WJ, Horgan PG. Selective continuous vascular occlusion and perioperative fluid restriction in partial hepatectomy. Outcomes in 101 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:1036-41.

Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;9:34.

Murayama T, Sato Y, Wainai T, Enomoto A, Seo N, Yoshino H, Kobayashi E. Effect of continuous infusion of propofol on its concentration in blood with and without the liver in pigs. *Transplant Proc*. 2005;37:4567-70.

Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, Berenguer J, Neuhaus P, Castaing D, Garcia-Valdecasas JC, Salizzoni M, Moreno GE, Mirza D. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation*. 2006;81:7-14.

Nakata Y, Sato M, Watanabe Y, Lee T, Chen YX, Kawachi K. Intraoperative fluid requirements during porcine liver transplantation. *Transplant Proc*. 2000;32:2338-9.

Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, Mosca F, Martinelli G, Bernardi M, Daniele Pinna A, Cavallari A. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant*. 2004;4:1139-47.

Navalgund AA, Kang Y, Sarner JB, Jahr JS, Gieraerts R. Massive pulmonary thromboembolism during liver transplantation. *Anesth Analg*. 1988;67:400-2.

Navapurkar VU, Archer S, Gupta SK, Muir KT, Frazer N, Park GR. Metabolism of remifentanyl during liver transplantation. *Br J Anaesth*. 1998;81:881-6.

Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, Adam R, Pruvot FR, Letoublon C, Domergue J. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation*. 1999;68:646-50.

Nawroth R, Wolff H, Pahlig H, Kranz D, Zimmermann H, Buchali K, Lohse W. Auxiliary liver transplantation in an animal experiment--a novel surgical model. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe*. 1985;18:66-78.

Nemec P, Cerny J, Hokl J, Studenik P, Ondrasek J, Haslingerova M, Janickova O, Wagner R. Hemodynamic measurement in liver transplantation. Piggyback versus conventional techniques. *Ann Transplant*. 2000;5:35-7.

Nemes B, Kobori L, Fehervari I, Fazakas J, Gerlei Z, Ther G, Gorog D, Perner F, Doros A, Sarvary E, Jaray J. Comparison of the results of conventional,

crossclamp and piggyback technique in liver transplantation. *Magy Seb.* 2005;58:155-61.

Niemann CU, Hirose R, Stock P, Roberts JP, Mandell S, Spencer Yost C. Intraoperative fluid management of living donor versus cadaveric liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004;36:1466-8.

Nuno J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrion V, Pereira F, Mora NP, Barrios C, Millan I, Ardaiz J. Prolonged graft cold ischemia: a risk factor for early bacterial and fungal infection in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 1995;27:2323-5.

O'Grady JG, Williams R. Present position of liver transplantation and its impact on hepatological practice. *Gut.* 1988;29:566-70.

O'Kelly B, Jayais P, Veroli P, Lhuissier C, Ecoffey C. Dose requirements of vecuronium, pancuronium, and atracurium during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 1991;73:794-8.

OPTN. The 2008 Annual Report of the OPTN and SRTR: Transplant Data 1998-2007 Rockville: Organ Procurement and Transplantation Network 2008a [cited 2008. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov>.

OPTN. Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant donors: Deceased Donors Recovered in the U.S. by Cause of Death 1998-2007. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services; 2008b [updated 2008b; cited 2010 03/10/2010]; Available from: <http://www.optn.org>.

OPTN. Chapter IV: Liver and Intestine Transplantation in the US, 1998-2007 Organ Procurement and Transplantation Network 2009a [updated 2009a 27/12/2009; cited]; 4]. Available from: http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2008/chapter_IV_forprint.pdf.

OPTN. Liver Kaplan-Meier Patient Survival Rates For Transplants Performed : 1997 - 2004. Organ Procurement and Transplantation Network; 2009b [updated 2009b; cited]; Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov>.

OPTN. Transplants in the U.S. by Recipient Gender. 2009c [updated 2009c 27/11/2009; cited 2009 01/12/2009]; Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov>.

OPTN Opatn. Transplants in the U.S. by Recipient Age For Organ = Liver - U.S. Transplants. Richmond 2009d [updated 2009d November 27, 2009; cited 2009 01/12/2009]; Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>.

Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg*. 2003;97:671-9.

Park GR, Evans TN, Hutchins J, Borissov B, Gunning KE, Klinck JR. Reducing the demand for admission to intensive care after major abdominal surgery by a change in anaesthetic practice and the use of remifentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17:111-9.

Park JB, Kwon CH, Choi GS, Chun JM, Jung GO, Kim SJ, Joh JW, Lee SK. Prolonged cold ischemic time is a risk factor for biliary strictures in duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2008;86:1536-42.

Pedotti P, Cardillo M, Rigotti P, Gerunda G, Merenda R, Cillo U, Zanus G, Baccarani U, Berardinelli ML, Boschiero L, Caccamo L, Calconi G, Chiaramonte S, Dal Canton A, De Carlis L, Di Carlo V, Donati D, Montanaro D, Pulvirenti A, Remuzzi G, Sandrini S, Valente U, Scalamogna M. A comparative prospective study of two available solutions for kidney and liver preservation. *Transplantation*. 2004;77:1540-5.

Pereira F, Herrera J, Mora NP, Nuno J, Turrion VS, Vicente E, Ardaiz J. Preservation of the recipient inferior vena cava in liver transplantation. *Transpl Int*. 1994;7 Suppl 1:S150-1.

Perez-Pena J, Rincon D, Banares R, Olmedilla L, Garutti I, Arnal D, Calleja J, Clemente G. Autonomic neuropathy is associated with hemodynamic instability during human liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003a;35:1866-8.

Perez-Pena J, Rincon D, Banares R, Olmedilla L, Garutti I, Grigorov I, Calleja J. Autonomic neuropathy in end-stage cirrhotic patients and evolution after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003b;35:1834-5.

Perkins JD. Immediate tracheal extubation following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:883-4.

Pham PT, Pham PC, Rastogi A, Wilkinson AH. Review article: current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:949-61.

Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14:231-9.

Pietsch UC, Schaffranietz L. Anaesthesiological management in orthotopic liver transplantation -- results of a survey. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2006;41:21-6.

Pittet JF, Tassonyi E, Schopfer C, Morel DR, Mentha G, Fathi M, Le Coultre C, Steinig DA, Benakis A. Plasma concentrations of laudanosine, but not of atracurium, are increased during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation in pigs. *Anesthesiology*. 1990;72:145-52.

Planinsic RM, Lebowitz JJ. Renal failure in end-stage liver disease and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin*. 2006;44:35-49.

Platz KP, Mueller AR, Schafer C, Jahns S, Guckelberger O, Neuhaus P. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29:3458-9.

Prager MC, Gregory GA, Ascher NL, Roberts JP. Massive venous air embolism during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology*. 1990;72:198-200.

Pratschke S, Loehe F, Graeb C, Jauch KW, Angele MK. Usage of marginal organs for liver transplantation: a way around the critical organ shortage? *Zentralbl Chir*. 2009;134:107-12.

Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*. 1989;2:497.

Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, Jaurrieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl*. 2003;9:1320-7.

Ravaioli M, Grazi GL, Cescon M, Cucchetti A, Ercolani G, Fiorentino M, Panzini I, Vivarelli M, Ramacciato G, Del Gaudio M, Vetrone G, Zanello M, Dazzi A, Zanfi C, Di Gioia P, Bertuzzo V, Lauro A, Morelli C, Pinna AD. Liver transplantations with donors aged 60 years and above: the low liver damage strategy. *Transpl Int*. 2009;22:423-33.

Remiszewski P, Zieniewicz K, Krawczyk M. Early results of orthotopic liver transplantations using the technique of inferior vena cava anastomosis. *Transplant Proc*. 2006;38:237-9.

Rettke SR, Chantigian RC, Janossy TA, Burritt MF, Van Dyke RA, Harper JV, Ilstrup DM, Taswell HF, Wiesner RH, Krom RA. Anesthesia approach to hepatic transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:224-31.

Rocha MB, Boin IF, Escanhoela CA, Leonardi LS. Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? *Transplant Proc.* 2004;36:914-5.

Rolles K, Williams R, Neuberger J, Calne R. The Cambridge and King's College Hospital experience of liver transplantation, 1968-1983. *Hepatology.* 1984;4:50S-5S.

Samada Suarez M, Hernandez Perera JC, Ramos Robaina L, Barroso Marquez L, Gonzalez Rapado L, Cepero Valdes M, Hernandez Rivero H, Abdo Cuza A, Valdes AR, Perez Bernal J, Bernardos A. Factors that predict survival in patients with cirrhosis considered for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:2965-7.

Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, Kuo PC. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:438-41.

Seller-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Lebron-Gallardo M, Moreno-Quintana J, Banderas-Bravo E, Quesada-Garcia G. Liver transplantation: influence of donor-related factors. *Med Intensiva.* 2008;32:378-84.

SES SdEdS-. São Paulo; 2009 [updated 2009; cited 2010 26/01/2010]; Sobrevida dos receptores de fígado separados por Regional I e Regional II]. Available from: www.saúde.sp.gov.br/transplante.

Shaw BWJ, Iwatsuki S, Starzl TE. Alternative methods of arterialization of the hepatic graft. *Surg Gynecol Obstet.* 1984a;159:490-3.

Shaw BWJ, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee ACJ, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg.* 1984b;200:524-34.

Shaw BWJ, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee ACJ, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Advantages of venous bypass during orthotopic transplantation of the liver. *Semin Liver Dis.* 1985;5:344-8.

Shiao J, Haosheng B, Zicheng M, Chongrong G. Anesthesia in orthotopic liver transplantation. Report of 8 cases. *Anaesthesist.* 1981;30:447-51.

Sidi A. Anesthesia for liver transplantation. *Isr Med Assoc J.* 2002;4:55-62.

Silva JAAd. Portaria nº 1.160, de 29 de maio de 2006. 2006;103:52-3.

Smith JO, Shiffman ML, Behnke M, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Heuman DM, Fisher RA, Cotterell AH, Maluf DG, Posner MP, Sterling RK. Incidence of prolonged length of stay after orthotopic liver transplantation and its influence on outcomes. *Liver Transpl.* 2009;15:273-9.

Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2008;3:e2468.

Starlz TE, Kaupp HAJ, Brock DR, Lazarus RE, Johnson RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet.* 1960;111:733-43.

Starzl T, Marchiori T, Von Kaulla K, Hermann G, Brittain R, Waddell W. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obste.* 1963;117:659-76.

Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BWJ, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* 1982;2:614-36.

Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol Clin North America.* 2004;22:687-711.

Steadman RH. Con: immediate extubation for liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:756-7.

Steib A, Saada A, Clever B, Lehmann C, Freys G, Levy S, Boudjema K. Orthotopic liver transplantation with preservation of portocaval flow compared with venovenous bypass. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:518-25.

Stieber AC, Marsh JWJ, Starzl TE. Preservation of the retrohepatic vena cava during recipient hepatectomy for orthotopic transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;168:542-4.

Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994;20:829-38.

Strassburg CP, Manns MP. Liver transplantation: indications and results. *Internist (Berl)*. 2009;50:550-60.

Takizawa D, Hiraoka H, Nakamura K, Yamamoto K, Horiuchi R. Propofol concentrations during the anhepatic phase of living-related donor liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:648-9.

Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, Goto F. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth*. 2005;95:643-7.

Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J, Sala J, Grande L, Zavala E, Molina MJ, Balust J, Cugat E, Anglada T, Visa J. The effect of venovenous bypass on lactic acid levels during human liver transplantation (OLT). *Transpl Int*. 1994;7 Suppl 1:S114-6.

Tolboom H, Pouw RE, Izamis ML, Milwid JM, Sharma N, Soto-Gutierrez A, Nahmias Y, Uygun K, Berthiaume F, Yarmush ML. Recovery of warm ischemic rat liver grafts by normothermic extracorporeal perfusion. *Transplantation*. 2009;87:170-7.

Tomasdottir H, Bengtson JP, Bengtsson A. Neutrophil and macrophage activation and anaphylatoxin formation in orthotopic liver transplantation without the use of veno-venous bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:250-5.

Totsuka E, Fung JJ, Lee MC, Ishii T, Umehara M, Makino Y, Chang TH, Toyoki Y, Narumi S, Hakamada K, Sasaki M. Influence of cold ischemia time and graft transport distance on postoperative outcome in human liver transplantation. *Surg Today*. 2002;32:792-9.

Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, Morohashi S, Nishimura A, Ishizawa Y, Ono H, Toyoki Y, Narumi S, Sasaki M. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:2215-8.

Tremelot L, Restoux A, Paugam-Burtz C, Dahmani S, Massias L, Peuch C, Belghiti J, Mantz J. Interest of BIS monitoring to guide propofol infusion during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008;27:975-8.

Trevisani F, Sica G, Mainqua P, Santese G, De Notariis S, Caraceni P, Domenicali M, Zaca F, Grazi GL, Mazziotti A, Cavallari A, Bernardi M.

Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1999;30:1387-92.

Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210:649-52.

Ulukaya S, Arikan C, Aydogdu S, Ayanoglu HO, Tokat Y. Immediate tracheal extubation of pediatric liver transplant recipients in the operating room. *Pediatr Transplant*. 2003;7:381-4.

Ulukaya S, Ayanoglu HO, Acar L, Tokat Y, Kilic M. Immediate tracheal extubation of the liver transplant recipients in the operating room. *Transplant Proc*. 2002;34:3334-5.

van der Hilst CS, Ijtsma AJ, Slooff MJ, Tenvergert EM. Cost of liver transplantation: a systematic review and meta-analysis comparing the United States with other OECD countries. *Med Care Res Rev*. 2009;66:3-22.

van der Hulst V, Henny C, Moulijn A, Engbers G, ten Cate H, Grundeman P, Klopper P. Venovenous bypass without systemic heparinization using a centrifugal pump: a blind comparison of a heparin bonded circuit versus a non heparin bonded circuit. *J Cardiovasc Surg*. 1989;30:118-23.

Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Lee R, Radkowski M, Dodson F, Fung JJ, Rakela J. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology*. 1999;117:149-53.

Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L, Olthoff KM, Shaked A, Nunes F, Zeldin G, Stewart C, Blumberg E, Abrams J, Markmann JF. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation*. 2002;73:582-7.

Wadei HM, Davis CL. Renal replacement therapy in the liver transplant candidate. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16:250-5.

Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2006;12:935-9.

Weismuller TJ, Negm A, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. The introduction of MELD-based organ allocation impacts 3-month survival after liver transplantation by influencing pretransplant patient characteristics. *Transpl Int*. 2009.

Weismuller TJ, Prokein J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:736-46.

Welch CS. Liver graft. *Maroc Med*. 1955;34:514-5.

Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med*. 2004;351:2730-9.

Workgroup NYSDoH. Workgroup on expanded criteria organs for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1184-92.

World-Bank. Global purchasing power parities and real expenditures. 2005 [updated 2005 2005; cited 2010 11/01/2010]; 26-7]. Available from: www.worldbank.org.

Wu J, Zhu SM, He HL, Weng XC, Huang SQ, Chen YZ. Plasma propofol concentrations during orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:804-10.

Yoo HY, Thuluvath PJ. Short-term postliver transplant survival after the introduction of MELD scores for organ allocation in the United States. *Liver Int*. 2005;25:536-41.

Zaydfudim V, Feurer ID, Moore DE, Wisawatapnimit P, Wright JK, Wright Pinson C. The negative effect of pretransplant overweight and obesity on the rate of improvement in physical quality of life after liver transplantation. *Surgery*. 2009;146:174-80.

Zeyneloglu P, Pirat A, Guner M, Torgay A, Karakayali H, Arslan G. Predictors of immediate tracheal extubation in the operating room after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:1187-9.

Zhang LP, Yang L, Bi SS, Lu W, Zhang XH, Zhai SD, Duan LP. Population pharmacokinetics of remifentanyl in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122:1032-8.

Zhao HF, Zhang GW, Zhou J, Lin JH, Cui ZL, Li XH. Biliary tract injury caused by different relative warm ischemia time in liver transplantation in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8:247-54.

Zieniewicz K, Krawczyk M, Nyckowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Paluszkiewicz R, Patkowski W, Grzelak I, Alsharabi A, Wroblewski T, Smoter

P, Hevelke P, Remiszewski P, Skwarek A, Pszenny C, Dudek K, Grodzicki M. Liver transplantation: comparison of the classical orthotopic and piggyback techniques. *Transplant Proc.* 2002;34:625-7.

8 APÊNDICE

Quadro A - Doadores –grupo C. Variáveis antropométricas, uso de fármacos vasoativos, tempos de isquemia fria e quente e causa da morte.

GRUPO C – VARIÁVEIS DOS DOADORES									
Número do receptor	Variáveis antropométricas			Utilização de fármacos vasoativos			Tempo de Isquemia (min)		CAUSA MORTE
	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	Dopa $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Nor $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Dobuta $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Fria	Quente	
1	35	176	76	3,5	N	N	58	435	TCE
2	51	165	70	4,76	0,19	N	53	466	AVCI
3	54	158	90	N	0,6	N	46	510	PO aneurisma
4	70	173	75	N	N	N	66	257	AVCH
5	31	150	100	3	N	N	47	278	AVCH
6	17	170	70	N	0,3	N	44	400	TCE
7	71	170	70	5	N	N	52	170	AVCH
8	25	160	60	8	N	N	53	275	AVCH
9	62	158	64	N	0,6	N	94	469	HAS
10	37	1,8	95	N	N	N	65	515	PO drenagem de seio sagital
11	22	175	100	3,3	N	N	48	498	Isq.cerebral
12	33	170	70	4	N	N	54	432	FAF em crânio
13	34	174	70	N	0,2	N	70	530	FAF em crânio
14	16	175	75	N	N	N	55	490	TCE
15	16	170	60	7	0,5	N	61	323	AVCH
20	48	160	75	N	0,13	N	48	743	AVCH
21	19	175	70	4,7	N	N	50	885	TCE
22	53	170	80	6	N	N	60	700	TCE
24	58	185	85	3,8	N	N	57	854	AVCI
25	69	170	70	8	N	N	53	512	AVCI
26	19	170	60	5,6	N	N	64	449	TCE
27	24	170	70	N	0,5	N	55	800	TCE
28	8	129	25	N	0,01	N	50	425	Encefalopatia hipóxica
29	55	165	60	N	0,05	N	60	470	AVCI
30	54	170	73	N	N	N	86	661	AVCH
32	16	180	60	N	N	N	57	923	TCE
36	42	180	80	2	0,16	N	62	657	TCE
37	46	165	98	8,3	N	N	90	310	AVCH
39	29	160	65	N	1,37	N	60	840	TCE
41	37	180	75	2,2	0,49	N	90	755	AVCH
43	60	162	50	10	N	N	54	210	HAS

TCE - traumatismo crânio encefálico; AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; AVCH – acidente vascular cerebral hemorrágico; PO – pós-operatório; FAF – ferimento por arma de fogo; N – não utilizado; dopa – dopamina; nor – noradrenalina; dobuta - dobutamina

Quadro B - Doadores –grupo PB. Variáveis antropométricas, uso de fármacos vasoativos, tempos de isquemia fria e quente e causa da morte.

GRUPO PB – VARIÁVEIS DOS DOADORES									
Número do receptor	Variáveis antropométricas			Utilização de fármacos vasoativos			Tempo de Isquemia (min)		CAUSA MORTE
	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	Dopa $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Nor $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Dobuta $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Fria	Quente	
16	27	175	75	6	N	N	51	470	TCE
17	52	165	58	5	N	N	90	733	AVCH
18	46	160	75	5,34	0,08	0	52	508	AVCH
19	49	173	80	20	0	15	71	455	AVCH
23	45	165	80	N	0,1	N	60	685	AVCI
31	11	150	40	8	N	N	78	422	TCE
33	34	160	65	5,1	N	N	53	623	AVCH
34	50	187	60	N	0,22	N	37	323	HAS
35	49	173	70	N	0,09	N	46	796	HAS
38	42	170	68	15	N	N	46	470	TCE
40	7	127	30	10	N	N	50	800	PCR pós FV
42	71	165	70	N	0,3	N	75	415	AVCH
44	13	175	60	N	N	N	55	515	Afogamento
45	63	165	70	N	0,15	N	60	570	AVCI
46	13	153	40	N	N	N	66	518	TCE
47	50	180	100	4	N	N	100	545	AVCH
48	20	170	70	N	0,2	N	80	507	TCE
49	17	175	80	N	0,11	N	68	630	TCE
50	64	165	64	N	0,12	N	70	745	Embolização de aneurisma
51	62	160	80	N	0,1	N	80	515	AVCH
52	40	160	75	N	0,06	N	71	647	AVCH
53	55	165	60	0,8	0,34	N	61	640	TCE
54	11	145	35	10	0,02	N	65	558	Enforcamento
55	48	178	98	8	N	N	72	557	AVCH
56	53	158	55	N	0,3	N	53	595	AVCH
57	55	150	86	0	0,35	N	55	630	AVCI
58	21	175	80	N	0,7	N	76	937	AVCH
59	46	170	65	5,1	N	N	59	766	TCE
60	38	170	70	N	0,7	N	55	735	TCE

TCE - traumatismo crânio-encefálico; AVCI – acidente vascular cerebral isquêmico; AVCH – acidente vascular cerebral hemorrágico; PCR – parada cardiorespiratória; FV – fibrilação ventricular. N – não utilizado; dopa – dopamina; nor – noradrenalina; dobuta - dobutamina

Quadro C -Doadores –grupo C. Valores dos exames laboratoriais.

GRUPO C - EXAMES LABORATORIAIS DOS DOADORES								
Número do receptor	Na (mMol/L)	K (mMol/L)	Bilirrubina (mg/dL)	Fosf. Alc (U/dL)	Ur (mMol/L)	Cr (mMol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
1	142	4,2	0,34	58	16	0,8	29	31
2	153	6,2	0,3	138	58	2,1	53	52
3	136	4,2	0,6	319	77	1,5	59	110
4	168	4	0,73	88	136	2,4	82	65
5	154	3,9	0,28	128	48	1,1	104	51
6	128	4,4	0,2	255	6	0,8	37	19
7	146	5,1	0,25	131	67	1,3	32	13
8	140	4,8	0,5	72	67	x	24	25
9	137	4,3	0,9	157	60	2	12	28
10	144	4,3	1,3	214	37	0,8	28	29
11	159	3,8	0,51	102	54	1,2	32	25
12	138	6,3	0,96	45	81	3,7	175	71
13	150	4,29	0,58	205	47	1,1	72	135
14	151	4	1,1	163	24	1	184	314
15	170	3,5	1,1	52	46	1,6	129	81
20	143	4,9	0,2	-	33	0,8	36	50
21	140	4,2	1	42	24	0,9	57	21
22	138	3	1,2	98	48	1,3	83	110
24	146	2	1,02	76	62	1,5	30	20
25	139	4	0,8	96	48	1,3	29	30
26	143	4,7	1,7	110	69	3,2	394	313
27	167	3	2,92	320	50	1,2	99	59
28	149	4,1	0,5	206	20	1	37	31
29	153	3,8	0,69	74	34	0,5	42	42
30	151	4	0,63	147	68	1,2	279	226
32	138	3,9	0,55	268	298	8,5	43	31
36	149	3,5	0,51	298	35	1	50	49
37	148	5,5	0,3	71	23	1,5	44	38
39	177	4,7	1,4	107	26	1,76	63	26
41	153	4,1	1,1	81	19	0,9	28	49
43	132	4,7	0,83	184	45	0,7	43	20

Quadro D - Doadores –grupo PB. Valores dos exames laboratoriais.

GRUPO PB – EXAMES LABORATORIAIS DOS DOADORES								
Número do receptor	Na (mMol/L)	K (mMol/L)	Bilirrubina (mg/dl)	Fosf. Alc (U/dl)	Ur (mMol/L)	Cr (mMol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
16	171	2,5	1,3	140	64	1,4	150	97
17	141	4,2	1,2	78	139	8,1	25	37
18	142	5,7	0,57	275	49	0,7	43	-
19	159	5,2	0,53	83	59	1	19	45
23	150	3,3	0,44	104	25	1,5	42	107
31	183	4,8	0,62	195	36	1,4	97	48
33	130	5	0,78	66	65	2,1	171	133
34	178	3,9	0,33	220	61	0,8	113	189
35	135	3,9	0,6	120	46	0,8	190	65
38	142	2,5	1,5	74	43	0,9	404	149
40	154	4	0,2	213	90	0,9	116	85
42	170	3,6	0,65	161	62	0,9	16	22
44	141	4,6	-	-	161	4	-	-
45	146	5,4	1	596	106	2	34	12
46	145	3,5	0,7	165	22	0,5	68	36
47	174	4,1	0,3	46	89,5	1,8		62
48	150	3,5	3,6	102	29	0,9	93	100
49	188	2,1	1,9	130	49	1,7	59	50
50	140	3,5	0,2	181	11	0,7	127	89
51	134	4,9	0,7	76	94	1,8	27	34
52	136	5,3	0,23	179	33	0,42	26	24
53	152	3,6	0,3	43	16	0,7	27	25
54	157	4,3	0,77	420	81	1,6	461	305
55	171	5,4	0,3	68	152	3,6	90	62
56	151	4	0,34	439	42	1,1	38	70
57	158	5,6	2,93	248	31	1,5	182	134
58	184	3,2	0,46	58	59	2,3	465	260
59	139	5,9	0,3	64	22	0,8	55	58
60	145	4,8	7,65	145	145	2,5	124	30

Quadro E - Receptor – grupo C. Data do transplante, idade, altura, sexo, peso, uréia e creatinina no pré operatório, diagnóstico da doença do fígado, MELD e Child-Pugh.

GRUPO C - Variáveis do Receptor										
Número do receptor	Data do transplante	Idade (anos)	Sexo	Altura (cm)	Peso (kg)	Ur (mMol/L)	Cr (mMol/L)	Diagnóstico de Base	MELD	Child-Pugh
1	14.03.03	60	F	165	62	14	0,54	CH + VHC	16	C
2	19.03.03	68	M	164	65	33	0,7	CH + CHC	11	B
3	18.05.03	50	M	175	83	54.8	0,6	Cir. Hep. Criptog.	22	C
4	20.05.03	50	M	175	83	-	-	PNF	-	C
5	30.05.03	41	F	160	56	18	0,5	Cirrose biliar primária	15	B
6	24.06.03	41	F	160	56	35	1,1	Trombose da Artéria Hepática	15	C
7	07.07.03	63	M	170	62	40	0,8	CH + VHC	9	B
8	11.07.03	44	M	187	90	16	0,6	CH + VHC	19	C
9	12.07.03	48	M	168	71	16	0,9	CH + VHC + CHC	19	C
10	15.08.03	57	M	172	66	38	0,8	CH + VHC	35	C
11	24.08.03	65	F	170	91	21	0,8	CH + VHC + CHC	14	C
12	08.09.03	65	F	160	61	30	1,3	CH Autoimune	17	B
13	09.09.03	63	F	147	64	25	1	CH + VHC	16	C
14	15.10.03	42	F	175	90	13	0,7	CH Autoimune	13	B
15	16.10.03	21	F	159	52	2,9	0,8	CH Autoimune	13	A
20	11.02.04	55	M	185	82	35,6	0,8	CH+VHC	17	C
21	18.02.04	68	M	167	61	42	1,2	Cirrose Hepática criptogénica	15	B
22	19.02.04	47	M	183	85	33	1	CH + VHC	19	B
24	26.02.04	44	M	168	75	40	1	CH + VHC	10	C
25	11.03.04	44	M	187	73	53	1,2	Re-Tx / VHC Recidiva Vírus C	17	C
26	30.03.04	66	F	159	56	25	0,9	CH + VHC	9	B
27	03.04.04	53	M	170	103	41	0,8	CH + VHC	13	C
28	07.04.04	64	M	150	51	17	0,6	CH + HCC+VHC	7	A
29	11.06.04	65	F	167	60	89	1,6	CH Criptog.	17	C
30	13.06.04	25	M	181	115	14	0,8	Esteato Hepatite	14	-
32	24.06.04	17	M	195	73	20	0,54	Colangite Autoimune	18	C
36	19.10.04	46	M	173	90	29	0,9	CH + VHC	15	-
37	05.11.04	51	F	158	66	38	0,9	CH + VHC	11	A
39	20.12.04	46	M	165	71	31	1,1	CH Alcoólica	20	B
41	27.12.04	37	M	169	70	39	1	CH+=VHC	14	B
43	29.01.05	58	M	175	67	23	0,7	Cirrose alcóolica	11	C

F –feminino; M masculino; CH –cirrose hepática; VHC – vírus da hepatite; CHC – carcinoma hepatocelular

Quadro F - Receptor – grupo PB. Data do transplante, idade, altura, sexo, peso, uréia e creatinina no pré operatório, diagnóstico da doença hepática, MELD e Child-Pugh.

GRUPO PB - VARIÁVEIS DORECEPTOR										
Número do receptor	Data do transplante	Idade (anos)	Sexo	Altura (cm)	Peso (kg)	Ur (mMol/L)	Cr (mMol/L)	Diagnóstico de Base	MELD	Child-Pugh
16	18.10.03	55	F	162	63	112	1,9	CH Criptogenética.	17	C
17	13.11.03	60	M	180	61	20	0,8	CH Criptogética.	20	C
18	17.11.03	44	M	168	77	20	0,9	CH+VHC	13	B
19	24.12.03	29	F	160	69	8,4	0,34	Hep.fulminante	28	C
23	19.02.04	60	M	170	60	91	3,1	CH+VHC	27	C
31	18.06.04	60	M	173	65	32	0,9	CH Alcoólica	14	C
33	09.08.04	44	F	165	60	21	0,54	CH + VHC + CHC	8	C
34	11.08.04	46	M	173	80	44	1	CH + VHC	14	B
35	25.09.04	50	F	163	56	139	0,7	Colangite Esclerosante	22	B
38	09.12.04	50	F	151	55	17	0,9	CH+VHB	16	B
40	23.12.04	50	F	169	68	34	0,9	CH Alcoólica	8	B
42	03.01.05	58	M	173	81	159	6,1	CH Criptogenética	42	C
44	29.01.05	59	F	162	74	21	0,7	CH + VHC	22	C
45	04.03.05	58	M	165	65	87	1,9	CH=+VHC	19	B
46	05.03.05	19	F	155	53	30	0,7	CH Criptogenética	16	B
47	15.04.05	34	M	193	129	30	1,1	CH Criptogenética	15	C
48	28.05.05	65	M	152	66	50	1,3	CH=+VHC	12	B
49	31.05.05	52	F	155	64	33	1,1	CH + VHC	11	A
50	07.10.05	44	F	160	54	14	0,5	CH + VHC	12	B
51	27.10.05	72	F	160	57	17	0,6	CH Criptogenética	16	B
52	09.11.05	70	M	165	58	80	1,8	CH + VHC	29	C
53	12.11.05	47	M	170	68	71	1,2	CH +VHC	21	C
54	24.12.05	37	F	165	90	73	1,3	CH criptogenética	26	C
55	28.12.05	50	M	167	83	25	0,8	CH Alcoólica	9	A
56	12.01.06	43	F	173	73	29	1,1	Recidiva Cir.Bil.Prim.	23	C
57	15.01.06	50	F	149	88	32	0,7	VHC	9	B
58	21.01.06	60	F	153	99	30	0,7	VHC	18	C
59	18.02.06	50	F	147	55	28	0,6	CH Criptogenética	12	A
60	13.03.06	50	M	167	67	30	0,8	CH Alcoólica	7	B

F –feminino; M masculino; CH –cirrose hepática; VHC – vírus da hepatite C; CHC – carcinoma hepatocelular

Quadro G - Intraoperatório - grupo C. Valores da pressão arterial média nos momentos estudados.

GRUPO C - PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mm Hg)					
Número do receptor	M1	M2	M3	M4	M5
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	80	60	50	90	50
4	70	70	40	30	40
5	50	70	50	60	60
6	66	60	40	70	80
7	80	70	50	80	90
8	80	75	50	76	100
9	80	75	45	50	70
10	100	50	40	PCR	70
11	100	73	60	70	70
12	113	96	53	80	90
13	93	63	45	40	75
14	86	60	50	70	90
15	86	80	60	100	100
20	80	75	53	70	80
21	70	65	50	40	70
22	-	-	50	60	70
24	90	76	55	70	90
25	76	50	60	60	100
26	83	60	30	80	100
27	80	50	40	80	110
28	95	80	70	90	95
29	90	66	50	70	90
30	80	100	50	60	80
32	90	70	55	80	85
36	85	80	50	80	70
37	90	90	60	70	80
39	65	55	50	70	75
41	80	70	55	70	90
43	83	70	50	80	60

Quadro H - Intraoperatório - grupo PB. Valores da pressão arterial média nos momentos estudados.

GRUPO PB - PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mm Hg)					
Número do receptor	M1	M2	M3	M4	M5
16	106	76	70	70	75
17	63	50	46	50	70
18	85	75	60	60	70
19	100	65	60	65	70
23	73	60	60	50	70
31	83	70	70	70	90
33	83	65	50	45	65
34	90	80	70	80	90
35	83	70	70	40	90
38	75	70	70	60	80
40	75	60	70	70	80
42	93	70	60	70	70
44	83	65	70	70	90
45	70	60	80	50	90
46	70	60	70	70	70
47	80	70	60	55	70
48	70	75	60	70	80
49	73	40	50	70	60
50	83	90	70	80	80
51	126	100	80	80	90
52	75	60	50	60	50
53	80	70	80	80	85
54	75	60	70	60	80
55	70	50	70	65	80
56	63	60	60	60	60
57	80	90	70	70	80
58	65	60	60	50	40
59	70	60	50	45	60
60	90	60	60	60	80

Quadro I - Intraoperatório - grupo C. Valores da frequência cardíaca nos momentos estudados.

GRUPO C – FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)					
Número do receptor	M1	M2	M3	M4	M5
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	90	110	125	110	135
4	130	150	130	135	130
5	60	70	120	100	100
6	80	100	90	80	90
7	90	70	80	90	95
8	80	90	95	-	100
9	80	70	120	125	120
10	80	85	140	PCR	100
11	70	65	90	80	80
12	100	90	130	120	110
13	60	80	100	90	100
14	80	75	80	70	90
15	90	80	95	100	100
20	60	70	120	100	90
21	90	85	90	110	100
22	-	-	120	100	100
24	70	80	120	100	90
25	85	75	90	110	100
26	80	70	100	70	80
27	80	70	110	90	95
28	80	70	80	80	90
29	90	60	120	110	100
30	85	70	110	100	100
32	80	60	105	90	100
36	60	50	60	60	85
37	90	80	80	80	85
39	88	75	100	100	90
41	75	70	80	75	100
43	55	50	90	70	60

PCR – parada cardiorespiratória

Quadro J - Intraoperatório - grupo PB. Valores da frequência cardíaca nos momentos estudados.

GRUPO PB – FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)					
Número do receptor	M1	M2	M3	M4	M5
16	80	70	90	95	90
17	80	50	90	75	85
18	80	80	90	85	90
19	110	90	100	90	90
23	80	70	80	60	60
31	90	80	80	65	90
33	90	80	110	120	100
34	80	90	85	100	90
35	80	70	80	90	90
38	80	75	75	90	85
40	90	100	110	110	110
42	45	45	50	50	48
44	90	75	80	90	90
45	60	50	50	50	50
46	70	60	60	60	60
47	100	80	90	90	100
48	60	50	90	80	90
49	60	50	100	90	100
50	75	60	80	80	90
51	60	50	75	80	80
52	80	70	90	100	100
53	80	80	80	80	85
54	80	65	100	110	120
55	70	75	85	70	85
56	60	55	60	60	70
57	80	90	80	90	70
58	80	70	70	80	80
59	80	75	80	100	90
60	75	80	90	90	90

Quadro K - Intraoperatório - grupo C. Valores da pressão venosa central nos momentos estudados.

GRUPO C – PRESSÃO VENOSA CENTRAL (mm Hg)				
Número do receptor	M2	M3	M4	M5
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	7	8	11	8
4	16	16	16	-
5	12	7	13	12
6	11	-	-	-
7	8	9	8	8
8	13	7	8	7
9	7	6	10	8
10	4	-	-	7
11	16	8	12	13
12	12	9	18	14
13	18	15	18	17
14	16	12	12	13
15	8	4	4	4
20	15	-	12	11
21	10	5	13	11
22	-	2	7	9
24	16	13	11	13
25	17	12	15	15
26	11	10	20	18
27	18	9	16	15
28	8	4	6	8
29	14	9	14	19
30	13	8	10	10
32	12	8	13	16
36	8	7	12	9
37	10	9	19	18
39	10	9	13	14
41	15	6	9	10
43	8	7	12	9