



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**Glauber Correia de Oliveira**

**Avaliação da efetividade do pré-condicionamento tecidual para redução dos efeitos da isquemia/reperfusão na cirurgia hepática e no transplante hepático: revisão sistemática com metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: **Prof. Dr. Marccone Lima Sobreira**  
Co-orientador: **Prof. Dr. Walmar Kerche de Oliveira**

Botucatu-SP  
2022

**Glauber Correia de Oliveira**

**Avaliação da efetividade do pré-condicionamento tecidual para redução dos efeitos da isquemia/reperfusão na cirurgia hepática e no transplante hepático: revisão sistemática com metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: **Prof. Dr. Marccone Lima Sobreira**

Co-orientador: **Prof. Dr. Walmar Kerche de Oliveira**

**Botucatu-SP**

**2022**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Oliveira, Glauber Correia de.

Avaliação da efetividade do pré-condicionamento tecidual para redução dos efeitos da isquemia/reperfusão na cirurgia hepática e no transplante hepático : revisão sistemática com metanálise / Glauber Correia de Oliveira. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marcone Lima Sobreira

Coorientador: Walmar Kerche de Oliveira

Capes: 40102068

1. Fígado - Transplante. 2. Fígado - Cirurgia. 3. Isquemia.  
4. Traumatismo por reperfusão. 5. Pesquisa médica translacional.

Palavras-chave: Cirurgia hepatobiliar; Isquemia-reperfusão; Pré-condicionamento isquêmico; Transplante hepático.

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Carlos e Maria Aparecida**, que me ensinaram o verdadeiro sentido do amor e sempre estiveram ao meu lado em cada pequena e grande conquista, sendo também apoio em todos os momentos.

À minha esposa, **Priscila**, uma companheira amorosa, dedicada e paciente, pessoa com a qual escolhi dividir a minha vida e os meus sonhos, e que desperta diariamente em mim admiração, respeito e amor.

Aos meus filhos, **Paulo e Cecília**, que revolucionaram o meu entendimento sobre o que é o amor, e trouxeram novo sentido para a minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu o dom da vida e que diariamente renova em mim o sopro da esperança e que ilumina e guia todos os meus passos. Sem Ele, eu nada seria.

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha vida, desde a alfabetização até o dia de hoje. Sem eles teria sido impossível chegar até aqui.

Agradeço de maneira especial aos meus professores da Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda-RJ (UniFOA), pois eles me ensinaram os primeiros passos na arte da medicina. Aos meus professores na residência de Cirurgia Geral realizada na Faculdade de Medicina de Marília-SP (FAMEMA) e, dentre eles, de maneira especial ao Dr. **Gilberto Pastori** (*in memoriam*), que nos ensinou não só por meio de técnicas e teorias, mas com a própria vida. E aos meus professores na residência de Cirurgia do Aparelho Digestivo realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP (UNESP).

Aos meus colegas de trabalho, aos residentes, aos alunos da graduação, aos enfermeiros e a todos os funcionários que direta ou indiretamente participaram dessa caminhada.

Aos funcionários do setor de pós-graduação (em especial à **Márcia Fonseca Piagentini Cruz**), do Departamento de Cirurgia e Ortopedia e da biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP (UNESP), por todo apoio e todo serviço prestados.

Ao meu orientador Professor Doutor **Marcone Lima Sobreira** e ao meu coorientador Professor Doutor **Walmar Kerche de Oliveira** por todo ensinamento e suporte necessários dispendidos a mim nesta conquista.

Por fim, agradeço a todos os pacientes, porque sem eles nada disso seria possível, tampouco teria qualquer sentido.

“Ver pacientes sem ler livros é como navegar sem mapa, mas ler livros sem ver pacientes é a mesma coisa que não navegar.”

**William Osler**

## RESUMO

OLIVEIRA, G.C. **Avaliação do pré-condicionamento tecidual para redução dos efeitos da isquemia/reperfusão na cirurgia hepática e no transplante hepático: revisão sistemática com metanálise.** 2022, 66 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Medicina Translacional), Faculdade de Medicina de Botucatu, 2022.

**Objetivos:** Avaliar os eventuais benefícios do pré-condicionamento isquêmico (PCI) na cirurgia hepática e no transplante hepático, por meio de revisão sistemática da literatura com metanálise, e avaliar a sua aplicabilidade na prática clínica.

**Métodos:** Foram realizadas buscas de artigos relacionados ao tema nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola, indexados ao MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PubMed, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCOPUS, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO, WEB OF SCIENCE, e PubMed, e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados.

**Resultados:** As buscas forneceram um total de 2077 artigos, dos quais foram selecionados 17 relacionados à Cirurgia Hepática, e 13 ao transplante hepático, que totalizaram 1052 pacientes submetidos a ressecções hepáticas e 660 pacientes submetidos a transplante hepático. A aplicação do PCI não altera o tempo cirúrgico das ressecções hepáticas e dos transplantes hepáticos. Os pacientes do grupo PCI submetidos a hepatectomias apresentaram menor sangramento (Diferença Média de -49.97 ml, IC 95%, -86.32 a -13.6, I<sup>2</sup>: 64%) e o número de pacientes que necessitaram de transfusão sanguínea também foi menor nesse grupo (RR 0.71, IC 95%, 0.53 a 0.96; I<sup>2</sup>=0%). Ainda em relação à cirurgia hepática o PCI reduziu o risco de ascite no pós-operatório (RR 0.40, IC 95%, 0.17 a 0.93; I<sup>2</sup>=0%). Já em relação à aplicação do PCI no transplante hepático, o grupo submetido ao PCI apresentou menor risco de trombose da artéria hepática no pós-operatório (RR 0.22, IC 95%, 0.05 a 1.0; I<sup>2</sup>=0%) e menor pico nas dosagens pós-operatórias de AST (DM - 228.22, IC 95%, -414.24 - 42.20; I<sup>2</sup> 70%) e ALT (DM -213.80, IC 95%, -379.29 a -48.31; I<sup>2</sup>=48%). Os demais desfechos não sofreram alterações estatisticamente significativas ou tiveram suas metanálises consideradas como impróprias devido à heterogeneidade elevada.

Conclusão: O PCI é aplicável na prática clínica tanto para pacientes submetidos a ressecções hepáticas, quanto para pacientes submetidos a transplantes hepáticos, com algum efeito benéfico. Porém, não encontramos evidências suficientes para estimular sua utilização como rotina.

**Palavras-chave:** Pré-condicionamento isquêmico; isquemia- reperfusão; cirurgia hepatobiliar; transplante hepático.



## ABSTRACT

OLIVEIRA, G.C. **Evaluation of tissue preconditioning to reduce the effects of ischemia/reperfusion in liver surgery and liver transplantation:** systematic review with meta-analysis. 2022, 66 f. Thesis (Master's in Foundations of Surgery and Translational Medicine) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

**Objective:** Assess the possible benefits of ischemic preconditioning (IPC) in liver surgery and liver transplantation, through a systematic review of the literature with meta-analysis, and to evaluate its applicability in clinical practice.

**Methods:** Searches were carried out for articles related to the topic in Portuguese, English and Spanish, indexed to MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) via PUBMED, LILACS (Latin American and Caribbean Literature Health Sciences), SCOPUS, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SciELO, WEB OF SCIENCE, PubMed, and additional sources of published and unpublished trials.

**Results:** The searches yielded a total of 1753 articles, of which 17 related to Liver Surgery and 12 to liver transplantation were selected, totaling 1052 patients undergoing liver resections and 535 patients undergoing liver transplantation. The application of IPC does not change the surgical time of liver resections and liver transplants. Patients in the IPC group undergoing hepatectomies had less bleeding (Mean Difference -49.97 ml, 95% CI, -86.32 to -13.6, I<sup>2</sup>: 64%) and the number of patients requiring blood transfusion was also lower in this group (RR 0.71, 95% CI, 0.53 to 0.96; I<sup>2</sup>=0%). Still in relation to liver surgery, IPC reduced the risk of ascites in the postoperative period (RR 0.40, 95% CI, 0.17 to 0.93; I<sup>2</sup>=0%). Regarding the application of IPC in liver transplantation, the group undergoing IPC had a lower risk of postoperative hepatic artery thrombosis (RR 0.22, 95% CI, 0.05 to 1.0; I<sup>2</sup>=0%) and a lower peak in the postoperative dosages of AST (MD - 228.22, 95% CI, -414.24 - 42.20; I<sup>2</sup> 70%) and ALT (MD -213.80, IC 95%, -379.29 a -48.31; I<sup>2</sup>=48%). The other outcomes did not undergo statistically significant changes or have had their meta-analysis considered inadequate due to high heterogeneity. **Conclusion:** IPC is applicable in clinical practice both for patients undergoing liver resections and for

patients undergoing liver transplantation, with some beneficial effect. However, we did not find sufficient evidence to encourage its routine use.

**Keywords:** Ischemic preconditioning; ischaemia-reperfusion; hepatobiliary surgery; liver transplant.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Manobra de Pringle.....	19
Figura 2 - Fluxograma do método Prisma de elegibilidade dos artigos para a metanálise. ....	27
Figura 3 - Gráfico de Floresta do tempo cirúrgico: Metanálise aplicando-se efeito randômico em doze estudos (DM -2.92 min, IC 95%, -12.83 a 7.00; I <sup>2</sup> =59%). ....	39
Figura 4 - Gráfico de Floresta do tempo de ressecção hepática: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I <sup>2</sup> : 97%). ....	39
Figura 5 - Gráfico de Floresta da perda de sangue: Metanálise aplicando efeito randômico em dez estudos (DM - 49.97 IC 95% -86.32 a -13.62). Os pacientes submetidos ao pré-condicionamento isquêmico tiveram sangramento cerca de 50 ml menor quando comparado aos que não realizaram.....	40
Figura 6 - Gráfico de Floresta da quantidade de pacientes transfundidos. Metanálise aplicando efeito fixo em dez estudos (RR 0.71, IC 95%, 0.53 a 0.96; I <sup>2</sup> =0%). ....	41
Figura 7 - Gráfico de Floresta da quantidade de concentrados de hemácias transfundidos: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I <sup>2</sup> : 97%). ....	41
Figura 8 - Gráfico de Floresta do Tempo de internação em UTI: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I <sup>2</sup> : 98%). ....	42
Figura 9 - Gráfico de Floresta do Tempo de internação hospitalar: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I <sup>2</sup> : 91%). ....	42
Figura 10 - Gráfico de Floresta do risco de mortalidade: Metanálise aplicando efeito fixo em doze estudos (RR 1.01, IC 95%, 0.33 a 3.09; I <sup>2</sup> =0%). ....	43
Figura 11 - Gráfico de Floresta do risco de insuficiência hepática no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito randômico em seis estudos (RR 0.53, IC 95%, 0.25 a 1.10; I <sup>2</sup> =9%). ....	43
Figura 12 - Gráfico de Floresta do risco de complicações biliares no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em oito estudos (RR 0.98, IC 95%, 0.56 a 1.69; I <sup>2</sup> =0%). ....	44
Figura 13 - Gráfico de Floresta do risco de Encefalopatia Hepática no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 1.95, IC 95%, 0.36 a 10.57; I <sup>2</sup> =47%). ....	44

Figura 14 - Gráfico de Floresta do risco de Hemoperitônio no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 1.69, IC 95%, 0.23 a 12.47; $I^2=0\%$ ).....	45
Figura 15 - Gráfico de Floresta do risco de Infecção de Ferida Operatória no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em cinco estudos (RR 0.66, IC 95%, 0.27 a 1.61; $I^2=0\%$ ).....	45
Figura 16 - Gráfico de Floresta do risco de formação de ascite no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.40, IC 95%, 0.17 a 0.93; $I^2=0\%$ ).....	46
Figura 17 - Gráfico de Floresta do risco de Abscesso intra-cavitário: Metanálise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.44, IC 95%, 0.17 a 1.12; $I^2=0\%$ ).....	46
Figura 18 - Gráfico de Floresta do risco de Insuficiência renal: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.50, IC 95%, 0.13 a 1.94; $I^2=0\%$ ).....	46
Figura 19 - Gráfico de Floresta do risco de derrame pleural: Metanálise aplicando efeito randômico em três estudos (RR 0.94, IC 95%, 0.25 a 3.60; $I^2=47\%$ ).....	47
Figura 20 - Gráfico de Floresta do risco de outras complicações pulmonares: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (RR 0.69, IC 95%, 0.32 a 1.46; $I^2=0\%$ ).....	47
Figura 21 - Gráfico de Floresta do risco de AVCs: Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos (RR 0.08, IC 95%, 0.08 a 34.46; $I^2=51\%$ ).....	48
Figura 22 - Gráfico de floresta do risco de eventos cardíacos: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.34, IC 95%, 0.05 a 2.07; $I^2=0\%$ ).....	48
Figura 23 - Gráfico de floresta do pico da dosagem da bilirrubina: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade $I^2: 96\%$ ).....	49
Figura 24 - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da AST: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2: 99\%$ ).....	49
Figura 25 - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da ALT: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2: 98\%$ ).....	50
Figura 26 - Gráfico de Floresta do pico da dosagem do tempo de protrombina: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2: 74\%$ ).....	50
Figura 27 - Gráfico de Floresta do índice de apoptose em exame anatomopatológico do fígado: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2: 99\%$ ).....	51

Figura 28 - Gráfico de Floresta do tempo cirúrgico: Metanálise aplicando efeito fixo em quatro estudos (DM -13.35 min, IC 95%, -41.53 a 14.84; I <sup>2</sup> = 0%)....	51
Figura 29 - Gráfico de Floresta do tempo de isquemia “fria”: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I <sup>2</sup> : 90%). .....	52
Figura 30 - Gráfico de Floresta do tempo de isquemia "quente": Metanálise aplicando efeito randômico em quatro estudos (DM 3.23, IC 95%, 0.64 a 5.83; I <sup>2</sup> =0%).....	52
Figura 31 - Gráfico de Floresta do tempo total de isquemia: Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos (DM -24.12, IC 95%, -71.37 a 23.12; I <sup>2</sup> =44%).....	53
Figura 32 - Gráfico de Floresta da perda de sangue: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (DM -231.82 ml, IC 95%, -827.44 a -1291.08, I <sup>2</sup> : 0%).	53
Figura 33 - Gráfico de Floresta da quantidade de concentrados de hemácias transfundidos: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (DM - 0.02, IC 95%, -1.13 a 1.09, I <sup>2</sup> : 0%). .....	54
Figura 34 - Gráfico de Floresta do Tempo de internação em UTI: Metanálise aplicando efeito fixo em sete estudos (DM -0.87, IC 95%, -0.78 a 2.52, I <sup>2</sup> : 0%).....	54
Figura 35 - Gráfico de Floresta do Tempo de internação hospitalar: Metanálise aplicando efeito randômico em cinco estudos (DM -0.45, IC 95%, -5.08 a 4.18, I <sup>2</sup> : 49%).....	55
Figura 36 - Gráfico de Floresta da mortalidade no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (RR 0.77, IC 95%, 0.28 a 2.15; I <sup>2</sup> =0%).....	55
Figura 37 - Gráfico de Floresta da mortalidade durante o seguimento: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.77, IC 95%, 0.28 a 2.15; I <sup>2</sup> =0%).....	56
Figura 38 - Gráfico de Floresta do não funcionamento primário do enxerto: Metanálise aplicando efeito fixo em cinco estudos (RR 0.34, IC 95%, 0.09 a 1.23; I <sup>2</sup> =0%).....	56
Figura 39 - Gráfico de Floresta do risco de rejeição do enxerto sensível ao tratamento com corticoide ou insuficiência hepática reversível no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito randômico em nove estudos (RR 0.84, IC 95%, 0.59 a 1.19; I <sup>2</sup> =9%). .....	57
Figura 40 - Gráfico de Floresta do risco de Retransplante: Metanálise aplicando efeito fixo em sete estudos (RR 0.62, IC 95%, 0.25 a 1.53; I <sup>2</sup> =0%). .....	57

Figura 41 - Gráfico de Floresta do risco de Trombose da artéria hepática: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.22, IC 95%, 0.05 a 1.0; I <sup>2</sup> =0%).....	58
Figura 42 - Gráfico de Floresta do risco de complicações biliares no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 1.05, IC 95%, 0.57 a 1.95; I <sup>2</sup> =0%).....	58
Figura 43 - Gráfico de Floresta do risco de Hemoperitônio no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito randômico em três estudos (RR 0.37, IC 95%, 0.03 a 3.91; I <sup>2</sup> =68%).....	58
Figura 44 - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da bilirrubina: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (DM 0.72, IC 95%, -0.29 a 1.74; I <sup>2</sup> =0%).....	59
Figura 45 - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da AST: Metanálise aplicando efeito randômico em oito estudos (DM -204.55, IC 95%, -339.87 a -69.23; I <sup>2</sup> =57%).....	59
Figura 46 - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da ALT: Metanálise aplicando efeito randômico em seis estudos (DM -213.80, IC 95%, -379.29 a -48.31; I <sup>2</sup> =48%).....	60
Figura 47 - Gráfico de Floresta do pico da dosagem do tempo de protrombina: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (DM -2.43, IC 95%, -5.96 a 1.10; I <sup>2</sup> =0%).....	60
Figura 48 - Gráfico de Floresta do pico do INR: Metanálise aplicando efeito randômico em cinco estudos (DM 0.00, IC 95%, -0.09 a 0.08; I <sup>2</sup> =30%).	61
Figura 49 - Gráfico de Floresta do índice de apoptose: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (DM 0.10, IC 95%, -0.05 a 0.25; I <sup>2</sup> =0%).....	61

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Avaliação geral dos estudos (Cirurgia Hepática) .....	28
Quadro 2 - Avaliação geral dos estudos (Transplante hepático).....	30
Quadro 3 - Risco de viés dos estudos relacionados ao pré-condicionamento isquêmico na Cirurgia Hepática (alto, incerto e baixo) .....	32
Quadro 4 - Riscos de Viés dos estudos relacionados ao pré-condicionamento isquêmico no Transplante Hepático (alto, incerto e baixo) .....	33

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
<b>2 OBJETIVOS</b>	22
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	22
<b>3.1 Critérios para seleção dos estudos para esta revisão sistemática</b>	22
<b>3.2 Estratégia de busca</b>	23
<b>3.3 Seleção dos artigos</b>	24
<b>3.4 Extração e gerenciamento de dados</b>	24
<b>3.5 Quantificação do efeito da intervenção</b>	24
<b>3.6 Síntese dos resultados</b>	24
<b>3.7 Avaliação dos riscos de vieses</b>	25
<b>3.8 Aspectos éticos</b>	25
<b>3.9 Registro da revisão</b>	25
<b>4 RESULTADOS</b>	26
<b>4.1 RISCOS DE VIESES</b>	32
<b>4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS</b>	33
4.2.1 Cirurgia Hepática	33
4.2.2 Transplante Hepático	36
<b>4.3 EFEITOS DA INTERVENÇÃO</b>	38
<b>5 DISCUSSÃO</b>	61
<b>6 CONCLUSÃO</b>	64
<b>REFERÊNCIAS</b>	65
<b>ANEXO I</b>	69



## 1 INTRODUÇÃO

A isquemia tecidual é uma situação muito comum na prática diária do cirurgião, seja decorrente de patologias (como, por exemplo a oclusão arterial aguda), ou de táticas cirúrgicas para realização de hemostasia. No entanto, é necessário que a reperfusão tecidual seja realizada em tempo hábil para que a lesão causada pela isquemia não seja irreversível. Porém, ainda que a reperfusão tenha se estabelecido no tempo mais breve possível, haverá algum grau de lesão celular, que provocará uma série de alterações bioquímicas, e estas, resultarão em efeitos nocivos locais e sistêmicos.

A lesão ou injúria causada pelo processo de isquemia/reperfusão ocorre quando o aporte sanguíneo a um órgão ou tecido é temporariamente bloqueado e posteriormente restaurado (JUNG *et al.*, 2019).

A tolerância tecidual à isquemia depende de vários fatores, como o tempo de isquemia, as necessidades metabólicas do tecido, o aporte de circulação colateral do tecido, fatores humorais, entre outros. Assim, é difícil definir um período preciso de isquemia segura para cada tecido (NETO *et al.*, 2005). No intuito de reduzir esses efeitos nocivos, várias estratégias podem ser utilizadas, entre elas o uso de medicamentos, a hipotermia, e o treinamento tecidual.

Ao iniciar o tempo de isquemia, a escassez de oxigênio dá início a uma sequência de eventos bioquímicos para obter energia através do metabolismo anaeróbico, o que resulta em acidose láctica. Este meio ácido é inadequado para o funcionamento normal das enzimas e para a homeostase adequada da célula e do tecido. Além disso, este meio leva à perda de função da membrana plasmática, levando à perda de mecanismos de proteção celular e do equilíbrio hidroeletrolítico celular normal. Isso tudo resulta em edema celular e intersticial, disfunção celular e até mesmo morte celular.

A reperfusão por sua vez, embora traga a restauração da oferta energética natural da célula e retire metabólitos tóxicos produzidos, também provoca lesão tecidual, cursando com graves consequências metabólicas e sistêmicas, principalmente decorrentes da circulação sanguínea ácida, rica em potássio e metabólitos tóxicos oriundos do tecido lesado.

Apesar da restauração do fluxo sanguíneo ser essencial para prevenir um dano celular irreversível a um órgão isquêmico, a reperfusão *per se* pode agravar o

dano celular isquêmico (SILVA JR *et al.*, 2002). Ainda segundo este mesmo artigo, as alterações histológicas causadas por uma hora de isquemia intestinal, seguidas por uma hora de reperfusão, seriam mais graves do que as causadas por quatro horas de isquemia isolada.

Ainda sobre este fenômeno, Eltzhig e Eckle (2011) afirmam que a restauração do fluxo sanguíneo está frequentemente associada com uma exacerbação da injúria tecidual e a uma resposta inflamatória intensa (chamada de “injúria da reperfusão”).

Os mecanismos relacionados ao binômio isquemia-reperfusão, que levam a essa sequência de eventos ainda não são completamente compreendidos, mas incluem:

- Fenômeno do não refluxo: Ocorre a obstrução da microcirculação, mesmo após o retorno do fluxo sanguíneo do órgão, fazendo com que a reperfusão tecidual não seja real. Esse fenômeno é dependente do tempo de isquemia. Pode estar relacionado com o edema celular/intersticial, lesão endotelial com produção de fatores que alterariam a regulação do fluxo sanguíneo, com a autorregulação inapropriada do fluxo sanguíneo, e com o sofrimento do músculo liso vascular, que perderia sua capacidade de regulação do fluxo sanguíneo;

- Os neutrófilos: quando ativados produzem proteínas de adesão, sendo capazes de fixar-se e migrar através do endotélio. Eles causam destruição do tecido por meio da liberação de radicais livres, enzimas proteolíticas e peroxidase;

- A adenosina: um composto endógeno que age de maneira a proteger o órgão da lesão por isquemia e reperfusão. Porém, durante o processo de isquemia, essa substância é convertida em inosina que, após a reperfusão é lavada dos tecidos ou convertida a hipoxantina e xantina, aumentando ainda mais a produção de radicais livres;

- O endotélio: responsável pela modulação do tônus da musculatura lisa por meio de hormônios locais. Também atuam na regulação da expressão de moléculas de aderência, que se ligam às integrinas dos leucócitos, para mediação da infiltração destas células. Por último, ainda tem papel no processo de transporte lipídico, de coagulação e imunológico. As lesões causadas pela isquemia e pela reperfusão do tecido causam desequilíbrio nesse sistema, prejudicando todo sistema;

- O óxido nítrico: esta substância pode ter efeito citotóxico ou citoprotetor. Entre os efeitos citoprotetores, podemos citar a capacidade de sequestro de radicais

livres, aumento da síntese de DNA para reparo de enzimas, bloqueio da liberação de algumas moléculas inflamatórias (especialmente PGE2 e PGF2), e a diminuição do crescimento de células tumorais. Entretanto, seus efeitos citotóxicos estão relacionados à sua capacidade de reação com os superóxidos, formando os superóxidos nitrogenados que são altamente reativos e prejudicam a função celular mediante a inativação de canais de cálcio, inibição da função mitocondrial e nitrosação de moléculas de transdução e tirosina. Além disso, ele é capaz de inibir a ativação do citocromo P450, reduzir a produção de proteínas de fase aguda e aumentar a peroxidação de lipídios;

- As citocinas: as duas principais citocinas inflamatórias associadas ao mecanismo de isquemia-reperfusão são o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina (IL)-1. Ambas estão relacionadas com a regulação da expressão de moléculas de adesão, estimulando a interação leucócitos-endotélio, o que aumenta ainda mais a produção de citocinas. Ademais, o TNF atua na quimiotaxia e ativação de neutrófilos (gerando superóxidos). A IL-1 induz a produção de TNF- $\alpha$ , além de regular a produção de radicais livres pelos neutrófilos. Essas substâncias também agem de maneira a aumentar a concentração do fator de ativação plaquetário;

- Os radicais livres: consistem em qualquer átomo ou molécula que exista independentemente e que contenha um ou mais elétrons não pareados nas órbitas externas, que tendem a se associar de maneira rápida a outras moléculas de carga positiva com as quais podem reagir ou oxidar. Eles geralmente possuem meia vida bastante curta. Um radical chamado hidroxila é um dos radicais livres mais reativos do sistema biológico humano e é responsável por grande parte das lesões celulares e teciduais no processo de isquemia e reperfusão.

O fígado é um órgão maciço, de grande volume, e que apresenta um alto fluxo de sangue (cerca de 1500 ml / minuto). Sua irrigação sanguínea se dá principalmente pela artéria hepática (responsável por 25% dessa irrigação) e pela veia porta (responsável pelos outros 75%). Isso faz com que a cirurgia hepatobiliar exija bastante cautela e precisão, já que qualquer sangramento mau controlado pode trazer graves consequências.

Sabe-se que ao mesmo tempo em que a isquemia evita ou minimiza sangramentos durante a cirurgia, ela também induz diferentes intensidades de sofrimento (isquemia/reperfusão) hepatocelular (SILVA JR *et al.*, 2002). Neste mesmo artigo os autores destacam que dentro de determinados limites, os pacientes

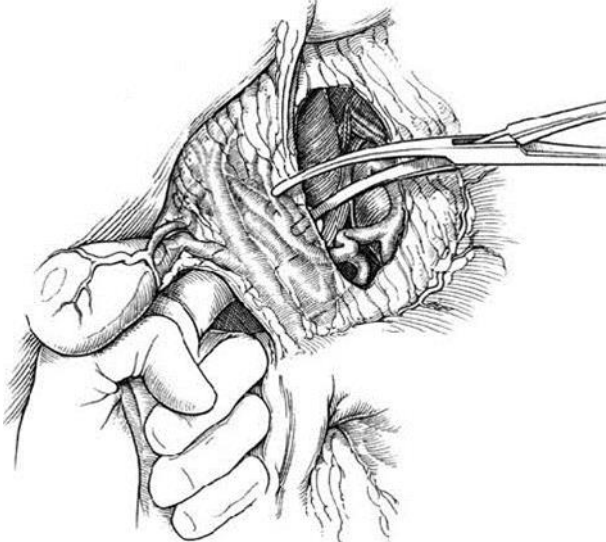
suportam melhor a isquemia do que as consequências de grandes hemorragias e suas consequentes transfusões de sangue e derivados.

Ainda segundo Silva Jr *et al.* (2002), no sentido de proteger o fígado das lesões causadas pela isquemia/reperfusão, várias técnicas são utilizadas, como por exemplo o uso de drogas, hipotermia, pré-condicionamento isquêmico, indução de isquemia/reperfusão sucessivas por clampagens intermitentes do pedículo hepático por tempos diferentes (clampeamento portal intermitente).

Nesta mesma linha Liu *et al.* (2019) reforçam que durante a ressecção hepática, o clampeamento portal temporário da tríade portal (manobra de Pringle) combinado com a redução da pressão venosa central é um método muito utilizado para reduzir a perda sanguínea no intra-operatório, mas que pode induzir lesão por isquemia/reperfusão no fígado remanescente.

Segundo Cameron e Sandone (2007, p. 135), durante a transecção do parênquima, a oclusão total do pedículo hepático (manobra de Pringle) pode ser usada temporariamente para bloquear o fluxo sanguíneo para o fígado. Para esta manobra pode-se utilizar um torniquete ou uma pinça vascular não traumática (Figura 1).

**Figura 1** - Manobra de Pringle.



Fonte: Cothren e Moore, 2008

Segundo Rakić *et al.* (2018), evidências experimentais e clínicas sugerem que o pré-condicionamento isquêmico pode prevenir ou reduzir as lesões por isquemia/reperfusão, principalmente após longos períodos de isquemia.

Assim, os efeitos da isquemia/reperfusão estão diretamente ligados às cirurgias hepáticas, especialmente as de grande porte e, de maneira ainda mais particular, no transplante hepático.

A história dos transplantes inicia-se desde a antiguidade, passando pela mitologia. Porém, o crescimento dos transplantes se deu a partir do início do século XX, com a transfusão sanguínea e com o enxerto de pele utilizado de maneira paliativa no tratamento de queimaduras. Os primeiros transplantes de córnea se iniciaram por volta de 1905, com crescimento exponencial, tornando-se hoje uma das principais cirurgias de transplante realizada.

Uma grande evolução na história moderna da cirurgia do transplante ocorreu após a segunda metade do século XX, com a descoberta da importância da imunidade celular no processo de rejeição e, conseqüentemente, com o desenvolvimentos das drogas imunossupressoras. A partir daí, tornou-se possível a realização de transplante de outros órgãos, como rins, fígado, coração, pulmão, entre outros.

Na história do transplante hepático, o médico Thomaz Starzi realizou, em 1963, a primeira tentativa de transplante hepático em uma criança de três anos de idade que era portadora de atresia de vias biliares. Porém, essa criança faleceu no pós-operatório imediato (FERREIRA *et al.*, 2000). Foi apenas a partir de 1980, com o desenvolvimento de novas drogas e da técnica operatória, que os procedimentos realizados começaram a apresentar resultados satisfatórios e duradouros, com efetiva melhora na sobrevida e na qualidade de vida. Já na América Latina, o primeiro transplante hepático ocorreu no Brasil, no Hospital das Clínicas de São Paulo, em 1968. Este paciente faleceu sete dias depois, em decorrência de infecção e rejeição aguda do enxerto.

Do ponto de vista da saúde pública, o transplante hepático passou a ter papel de destaque no tratamento de pacientes hepatopatas, principalmente com insuficiência hepática terminal e hepatite aguda fulminante que outrora tinham prognóstico reservado. Os efeitos da isquemia-reperfusão certamente contribuem negativamente para a evolução do paciente, contudo, são inevitáveis para realização da técnica cirúrgica.

O tempo de isquemia do fígado explantado é variável e, em alguns casos, é prolongado até o limite máximo de aceitabilidade, muitas vezes por questões logísticas e/ou burocráticas. No momento em que ocorre a reperfusão deste órgão,

os efeitos metabólicos e sistêmicos podem resultar em disfunção do enxerto e descompensação clínica global do paciente.

Segundo Jung *et al.* (2019), as lesões causadas pela isquemia/reperfusão são causas importantes de não funcionamento primário do enxerto, complicações biliares e até mesmo eventual perda do enxerto. Além disso, os autores ainda reforçam que, apesar de várias tentativas de buscar meios para reduzir os efeitos da isquemia/reperfusão no fígado, nenhuma terapia definitiva foi estabelecida.

Portanto, a redução desses efeitos é essencial para melhora do prognóstico e da sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante. Para isso, utiliza-se de várias técnicas, como o uso da solução de preservação do tecido, a hipotermia, a redução do tempo de isquemia, entre outras. Segundo Miranda *et al.* (2004), em 1980, apenas 50% dos pacientes transplantados sobreviviam em um ano após a cirurgia; em 1996, essa taxa era de 85% em um ano e de 75% em cinco anos. Certamente, essa melhora expressiva na sobrevida desses pacientes está relacionada também às medidas para redução dos efeitos da isquemia-reperfusão, além de aperfeiçoamento da técnica e da progressão do conhecimento científico.

Basicamente, a reperfusão do fígado implantado causa dois efeitos: lesão endotelial dos sinusóides hepáticos e ativação das células de *Kupffer* e de neutrófilos. O primeiro, faz com que haja aderência de plaquetas e leucócitos nos vasos da microcirculação hepática, perpetuando o processo de isquemia. O segundo, cursa com a liberação de radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e de substâncias pró-inflamatórias, que podem agravar a lesão tecidual do enxerto.

Segundo Montalvo-Jave *et al.* (2009), a ideia de se realizar o pré-condicionamento isquêmico (PCI) a algum tecido foi proposta inicialmente para procedimentos renais por Zager *et al* e posteriormente no miocárdio por Murry *et al*, no ano de 1986. Já nos procedimentos hepáticos, o pré-condicionamento hepático foi proposto pela primeira vez em um modelo experimental com ratazanas, no ano de 1993 (CHU *et al.*, 2015). Essa técnica consiste, basicamente, em provocar um período breve de isquemia do tecido, seguido de reperfusão do mesmo, treinando/condicionando este tecido para suportar um período maior de isquemia necessário para realização de algum procedimento ou manobra, reduzindo os efeitos nocivos provocados pelo binômio isquemia/reperfusão.

Logo, para que o índice de sucesso nas cirurgias hepatobiliares e no transplante hepático seja o melhor possível, um dos pontos chave é compreender os

efeitos do processo de isquemia e reperfusão e reduzir seus efeitos nocivos, diminuindo, assim, a necessidade da utilização de recursos, as complicações pós-operatórias e os gastos necessários.

Entretanto, embora várias estratégias cirúrgicas tenham sido propostas com o intuito de reduzir esses efeitos deletérios do processo de isquemia/reperfusão, ainda não existe consenso na literatura sobre qual é a mais eficaz. Além disso, ainda existe grande contradição na literatura sobre qual seria a real importância do pré-condicionamento isquêmico nas ressecções hepáticas e no transplante hepático.

## 2 OBJETIVOS

### - Primários:

Avaliar por meio de um estudo de revisão sistemática com metanálise a efetividade do pré-condicionamento isquêmico hepático em reduzir os efeitos negativos da isquemia/reperfusão e promover alguma melhora na evolução clínico/laboratorial pós-operatória dos pacientes submetidos a esses procedimentos cirúrgicos.

### - Secundários:

1. Avaliar a viabilidade da aplicação do pré-condicionamento isquêmico na cirurgia hepatobiliar.
2. Avaliar a viabilidade da aplicação do pré-condicionamento isquêmico no transplante hepático.

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 Critérios para seleção dos estudos para esta revisão sistemática

**Tipos de estudos:** Estudos experimentais ou observacionais, comparando evolução pós-operatória de pacientes humanos submetidos a Hepatectomia ou Transplante hepático, com e sem pré-condicionamento isquêmico.

**Critérios de exclusão:** Outros tipos de estudos, estudos experimentais envolvendo animais e estudos cuja abordagem divergisse, de alguma maneira, do proposto para este estudo.

### 3.2 Estratégia de busca

Para a realização deste estudo, foi utilizada a metodologia de Revisão Sistemática de literatura, com seleção de artigos nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola, indexados ao MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCOPUS, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), SciELO, *WEB OF SCIENCE*, e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. Na elaboração da estratégia de busca, os vocabulários naturais selecionados do PICO foram substituídos pelos vocabulários controlados retirados dos descritores da área da Ciências da Saúde: DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*). Os documentos localizados foram resultados da literatura científica e não foram descartados os encontrados na literatura cinzenta. Para evitar que algum estudo importante fosse excluído, realizamos a revisão na literatura de forma mais ampla e não utilizamos filtros para delimitar os resultados, principalmente na seleção de idiomas e tipos de estudos. Para auxiliar na avaliação crítica dos estudos selecionados, utilizamos o método PRISMA. Os artigos foram avaliados, considerando-se, primeiramente, os títulos e os resumos identificados na busca inicial e, posteriormente, a avaliação do texto completo.

A Estratégia PICO consiste em uma sistemática que tem como objetivo otimizar a pesquisa, facilitando e maximizando o alcance da busca, ou seja, fazendo que com o resultado final seja o mais fidedigno e completo possível. Trata-se de um acrônimo para P – Problema, I – Intervenção, C – Comparação, O – *Outcomes* (desfecho).

Aplicando esta estratégia a este projeto de pesquisa, teremos:

- P (Problema): O pré-condicionamento tecidual na cirurgia hepatobiliar e no transplante hepático é capaz de reduzir os efeitos nocivos da isquemia/reperfusão?
- I (Intervenção): Realização do pré-condicionamento isquêmico na cirurgia hepatobiliar e no transplante hepático.
- C (Comparação): Não realização do pré-condicionamento isquêmico na cirurgia hepatobiliar e no transplante hepático.



- O (*outcomes*/desfecho): Avaliação da mortalidade, tempo de UTI, tempo de internação, complicações pós-operatórias, níveis das enzimas hepáticas e marcadores de isquemia/necrose e necessidade de transfusão de hemoderivados.

### **3.3 Seleção dos artigos**

Após avaliação inicial, foram excluídos da pesquisa os artigos duplicados e aqueles que se mostraram irrelevantes para o tema proposto. Foram incluídos e recuperados na íntegra aqueles relevantes e cujo conteúdo fosse de interesse aos objetivos desta pesquisa. Quaisquer divergências sobre inclusão ou exclusão dos artigos pré-selecionados foram resolvidas através de consenso entre os participantes dessa pesquisa.

Ao final deste processo, foram selecionados 17 artigos relacionados à aplicação do pré-condicionamento isquêmico na Cirurgia Hepática e 13 artigos relacionados à sua aplicação no transplante hepático.

### **3.4 Extração e gerenciamento de dados**

Os dados obtidos foram compilados e analisados, extraindo-se os detalhes pertinentes que foram convertidos em textos, tabelas, gráficos e demais ferramentas, para que pudesse ser realizada uma avaliação sobre o papel do pré-condicionamento hepático na redução dos danos causados pelo processo de isquemia/reperfusão na cirurgia hepática e no transplante hepático.

### **3.5 Quantificação do efeito da intervenção**

Os desfechos dicotômicos foram apresentados como razão de risco com o seu correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%. Para os desfechos contínuos foram analisadas as diferenças de média com o correspondente IC a 95%.

### **3.6 Síntese dos resultados**

Para os desfechos com heterogeneidade igual a zero, foi utilizado modelo de efeito fixo de acordo com o método de *Mantel-Haenszel* de metanálise. Já para os

desfechos com heterogeneidade maior que zero, foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. A análise foi feita com o programa *Review Manager 5.3*.

Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio de gráfico floresta, em que cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado, e o tamanho deste quadrado é correspondente ao peso do estudo. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico. Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste da heterogeneidade  $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ , sendo Q o qui-quadrado e df (*degree of freedom*) o grau de liberdade. Quando o valor de  $I^2$  é de até 25%, as inconsistências são consideradas baixas, quando este valor está entre 25% e 75%, são consideradas intermediárias, e quando este valor é igual ou maior do que 75%, são consideradas altas. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando  $I^2 > 50\%$  e heterogeneidade considerável quando  $I^2 > 75\%$ . Neste último caso, a variabilidade nas estimativas e efeito poderão ser frutos da heterogeneidade em vez de erro amostral, sendo imprópria a realização da metanálise.

### **3.7 Avaliação dos riscos de vieses**

Os três autores (GCO, MLS e WKO) avaliaram o risco de viés de cada estudo de maneira independente e os eventuais desacordos foram resolvidos por decisão da maioria simples, ou por consenso. A análise de risco de viés dos estudos experimentais foi realizada utilizando-se a ferramenta 'Risk of bias' (RoB 2) para revisões Cochrane.

### **3.8 Aspectos éticos**

O projeto obteve dispensa de parecer ético pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), uma vez que se trata de revisão sistemática da literatura (Anexo I).

### **3.9 Registro da revisão**

Esta revisão foi registrada na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Número de registro: CRD42021245617

#### 4 RESULTADOS

As pesquisas nas bases bibliográficas foram realizadas no dia 03 de setembro de 2019 e atualizadas em abril de 2022, fornecendo um total de 2077 artigos distribuídos da seguinte maneira:

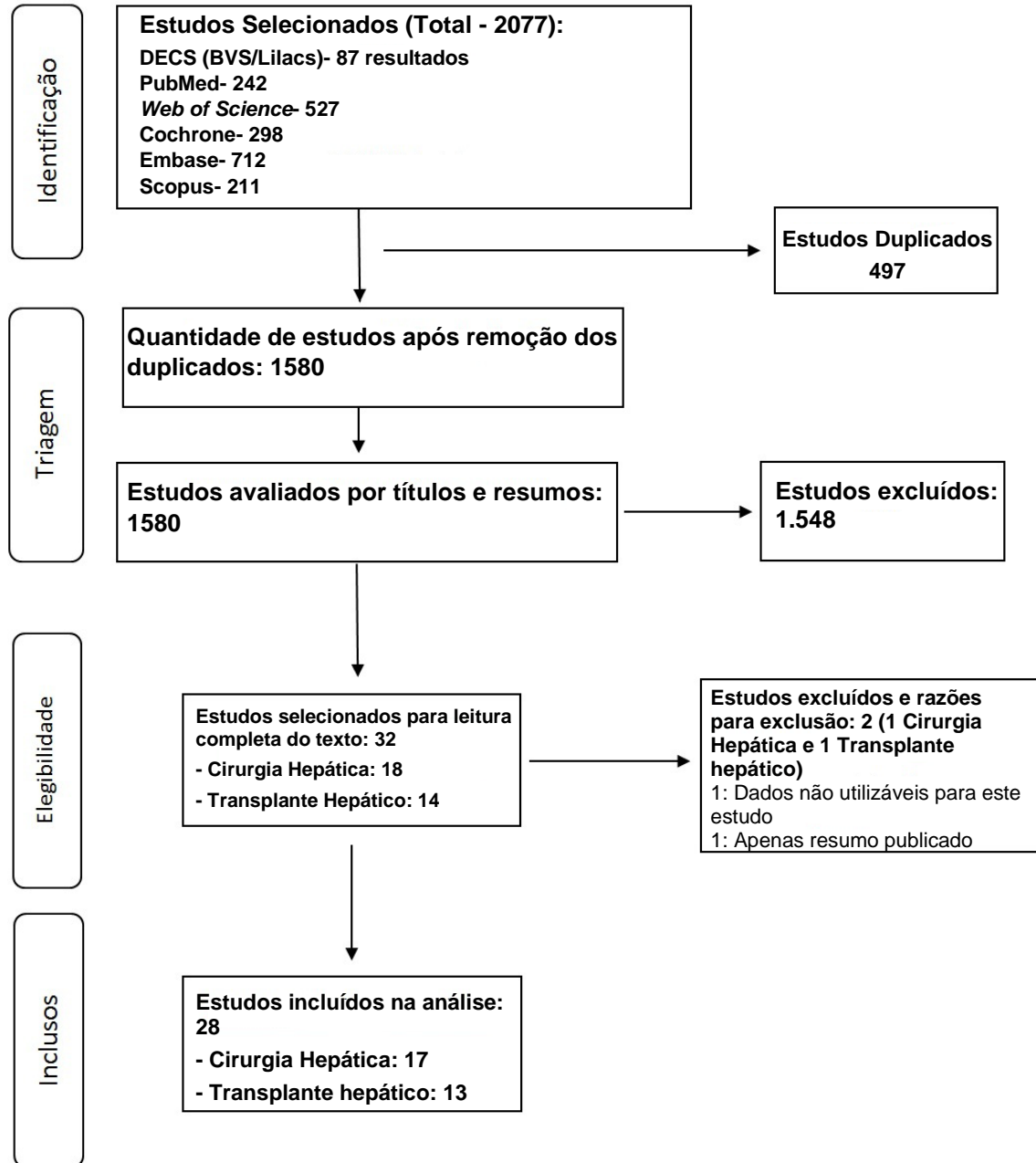
- DECS (BVS/Lilacs): 87 resultados
- MESH: utilizando como filtro *Clinical Trial or Controlled Clinical Trial or Randomized Controlled Trial*
  - PubMed: 242 resultados
  - *Web of Science*: 527 resultados
  - Cochrane: 298 resultados
  - Embase- 712 resultados
  - Scopus- 211 resultados

Desses, 497 eram duplicadas, obtendo-se um total de 1580 artigos sem duplicadas. Após análise dos títulos e resumos, foram excluídos 1562 artigos que não se encaixaram nos objetivos da revisão sistemática proposta, de modo que foram selecionados 30 artigos para leitura completa, sendo 18 deles relacionados à Cirurgia Hepática e 12 relacionados ao Transplante Hepático.

Após leitura completa dos textos, foram excluídos dois artigos, sendo um deles referente à Cirurgia Hepática e o outro referente ao transplante hepático. O primeiro intitulado "*Ischemic Preconditioning Attenuates Portal Venous Plasma Concentrations of Purines following Warm Liver Ischemia in Man*" foi excluído, pois os desfechos avaliados pelo autor eram completamente diferentes dos desfechos avaliados nos outros artigos, de tal forma que seria impossível realizar uma comparação de seus resultados com os dos outros artigos. O segundo artigo intitulado "*Ischemic Preconditioning during donor procurement in Orthotopic liver transplantation. Preliminary results of a prospective and randomized trial*", tinha publicação apenas de seu resumo, de maneira que não foi possível utilizar seus dados para esta revisão.

Assim, foram incluídos 28 artigos, sendo 17 deles relacionados à utilização do pré-condicionamento isquêmico na Cirurgia Hepática e 13 relacionados ao pré-condicionamento no transplante hepático (Figura 2).

**Figura 2** - Fluxograma do método Prisma de elegibilidade dos artigos para a metanálise.



Fonte: Elaborado pelo autor

Em relação ao pré-condicionamento isquêmico na cirurgia hepática, os 17 artigos selecionados envolveram um total de 1052 pacientes submetidos a ressecções hepáticas entre os anos de 1999 e 2011 (531 no grupo controle e 521 no grupo experimental), sendo todos os estudos prospectivos randomizados (Quadro1).

Quadro 1- Avaliação geral dos estudos (Cirurgia Hepática)

DADOS	HEZMANN (a) e (b)	CHOUKÉR (a)	NUZZO	RODRIGUEZ	CHOUKÉR (b)	CHOUKÉR (c)	CLAVIEN (a)	CLAVIEN (b)	HAIH (subgrupo a)	HAIH (subgrupo b)	ARKADPOULOS	BOGEN YE	SIAO-QIANG LI	AZOULAY	SMYNIOTIS	DOMART	PETROWSKY
ANO DE PUBLICAÇÃO	2010 e 2008	2005	2004	2015	2005	2004	2000	2003	2011	2011	2009	2014	2004	2006	2006	2009	2006
TIPO DO ESTUDO	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo randomizado	Prospectivo randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado
PERÍODO DO ESTUDO (MESES)	12	18	24	86	18	24	.	33	48	48	48	36	4	33	54	72	11
AMOSTRA	31	24	21	36	25	19	12	50	30	43	50	50	15	30	27	31	37
	30	25	21	36	25	14	12	50	30	41	50	50	14	30	27	30	36
IDADE (ANOS)	55 ± 13	56 ± 2,32	57 ± 11	62 ± 20	56,3 ± 2,2	59,4	62 ± 13,5	57 ± 14	56 ± 2,3	61 (16-82)	52,8 ± 11,4	52,8 ± 11,4	49,5 ± 10,3	60,7 ± 14,0	62 (19-70)	64 ± 8	58,9 ± 2,3
	57 ± 14	56 ± 3,04	50 ± 14	60 ± 21	55,7 ± 2,9	57,7	59 ± 12,4	59 ± 14	54,8 ± 1,8	63 (42-94)	50,2 ± 15,3	50,2 ± 15,3	50,4 ± 10,7	58,3 ± 14,6	63 (23-78)	62 ± 10	56,5 ± 2,3
	19	16	11	20	17	13	5	25	26	16	37	37	12	16	18	16	15
SEXO																	
	12	8	10	16	8	6	7	25	24	14	13	13	3	14	9	15	22
	18	13	12	15	13	7	5	28	22	15	39	39	12	18	20	19	23
	12	12	9	21	12	7	7	22	28	15	11	11	2	12	7	11	13
Tempo de isquemia e reperfusão no IPC	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 15 m	5 / 5 m	5 / 5 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m	10 / 10 m

Um artigo não discriminou a quantidade de participantes do sexo masculino e feminino em cada grupo, porém, considerando os demais estudos, sabemos que ao menos 561 pacientes eram do sexo masculino (282 no grupo controle e 279 no grupo experimental) e 407 pacientes eram do sexo feminino (206 no grupo controle e 201 no grupo intervenção).

Em relação ao tempo de isquemia/reperusão utilizado para o pré-condicionamento, 14 estudos utilizaram 10 minutos de isquemia seguidos por 10 minutos de reperusão antes da ressecção hepática, como apenas um utilizando 10 minutos de isquemia e 15 minutos de reperusão, e dois deles utilizando 5 minutos de isquemia seguidos por 5 minutos de reperusão.

Nenhum dos artigos informou o tempo de seguimento pós-operatório.

Um artigo (Hahn *et al.*, 2011) dividiu sua amostra em dois subgrupos (pacientes não cirróticos e pacientes cirróticos). Para que fosse possível o aproveitamento de todos os dados para realização da metanálise, foi optado por separar didaticamente este artigo em dois (Hahn, *et al* “subgrupo a” e Hahn, *et al* “subgrupo b”).

Foram avaliados diversos desfechos clínicos, entre eles o tempo de cirurgia, o tempo da ressecção hepática propriamente dita, o tempo de permanência em UTI, o tempo total de internação, a perda sanguínea estimada, a quantidade de pacientes que necessitaram de transfusão de concentrados de hemácias, a quantidade média de concentrados de hemácias transfundidos, a mortalidade no pós-operatório, eventuais complicações pós-operatórias, níveis de bilirrubina e transaminases (AST e ALT), dosagem do tempo de protrombina, e a porcentagem de apoptose na biópsia hepática.

Já em relação ao pré-condicionamento isquêmico no transplante hepático, os 13 artigos selecionados envolveram um total de 660 pacientes submetidos a transplante hepático (destes, 336 do grupo controle e 324 do grupo experimental) entre os anos de 1999 e 2008 (dois artigos não especificaram as datas da realização dos procedimentos). A maioria dos estudos foi ensaios clínicos prospectivos randomizados, enquanto dois deles foram prospectivos não randomizados (Quadro 2).

Quadro 2 - Avaliação geral dos estudos (Transplante hepático)

DADOS	DIFERENCIAIS	Amador, et al	Andreani, et al	Azulay, et al	Cescon, et al	Espositi, et al	Espositi, et al	Franchiello, et al	Jassem, et al	Koneru, et al	Koneru, et al (b)	Testa, et al	Zapata-Chavira, et al
ANO DE PUBLICAÇÃO		2007	2010	2005	2006	2009	2011	2011	2009	2005	2007	2010	2015
TIPO DO ESTUDO		Prospectivo randomizado	Prospectivo randomizado	Prospectivo randomizado	Prospectivo randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado	Prospectivo Randomizado
TIPO DE DOADOR		Cadáver	Vivo	Cadáver	Cadáver	Cadáver	Cadáver	Cadáver	Cadáver	Cadáver	Cadáver	Vivo	Cadáver
PERÍODO DO ESTUDO	s/IPC IPC	22 meses	48 meses	36 meses	30 meses	23 meses	120	9 meses	1999 - 2001 e 2004	14 meses	33 meses	22 meses	-
TEMPO DE SEGUIMENTO NO PÓS-OPERATÓRIO		-	20.6 ± 14.4	25 ± 13	10 (1 - 30)	23 (0.9 - 26)	120	-	- (*)	-	Até 1 de Março	-	-
Tempo de isquemia e reperfusão no IPC (min)		10 / 10m	10 / 10m	10 / 10m	10 / 15m	10 / 15m	10 / 10 m	10 / 30 m	10 / 10m	5 / X m	10 / 39 (25 - 77) m	10 / 10m	10 / 10m
AMOSTRA	s/IPC IPC	30 30	22 22	45 46	24 23	20 19	14 14	45 30	14 9	28 34	51 50	10 10	7 6
IDADE (ANOS) - Doadores	s/IPC IPC	53 ± 16 60 ± 11	37.8 ± 13.1 41.4 ± 15.4	49.7 ± 13.2 46.9 ± 16.9	63 (34 - 82) 68 (20 - 80)	66 ± 15 68 ± 10	50.1 ± 12.1 47.9 ± 13.6	60.89 ± 14.99 58.73 ± 14.82	43 ± 15 57 ± 7	46.4 ± 16 46.6 ± 18.1	49 (33 - 58) 43 (26 - 58)	31 (20 - 48) 32 (23 - 38)	28.7 ± 10.9 44.4 ± 7.1
Sexo (doadores)	s/IPC IPC	MASCULINO FEMININO	6 16	18 27	16 8	12 8	-	21 24	6 8	17 11	32 19	5 5	4 3
IDADE (ANOS) - Receptores	s/IPC IPC	53 ± 11 56 ± 9	46.5 ± 13.6 47.6 ± 11.5	46.1 ± 11 49.4 ± 11.9	53.5 (27 - 66) 54 (32 - 66)	53 ± 9 52 ± 10	45 ± 14 50 ± 14	51.47 ± 11.39 55.19 ± 6.42	53 ± 10 57 ± 15	58 ± 8 49 ± 10	53 (50 - 58) 52 (45 - 57)	53 (39 - 68) 53 (18 - 74)	45 ± 6.8 43.6 ± 9.0
Sexo (receptores)	s/IPC IPC	MASCULINO FEMININO	5 18	11 32	6 20	6 15	5 8	10 23	5 6	10 24	7 33	3 5	4 0
Indicação do Transplante	s/IPC IPC	15 20	4 6	14 23	3 11	4 6	6 7	7 4	3 4	10 26	17 33	5 5	6 2
	s/IPC IPC	4	13	10	4	6	5	3	6	-	6	0	1
	s/IPC IPC	6	3	12	6	5	3	9	0	-	12	5	4
	s/IPC IPC	18	9	24	8	7	7	14	0	-	24	0	2
	s/IPC IPC	5	1	2	1	1	2	4	2	-	12	2	2
	s/IPC IPC	7	8	8	10	9	5	8	0	-	14	6	2
	s/IPC IPC	5	5	14	4	2	4	4	7	-	12	2	2

Um artigo não discriminou a quantidade de participantes do sexo masculino e feminino em cada grupo da população de doadores, mas considerando os demais dados, temos ao menos a seguinte distribuição: 307 doadores <sup>(1)</sup> do sexo masculino (165 no grupo controle e 142 no grupo experimental) e 304 <sup>(1)</sup> doadores do sexo feminino (148 no grupo controle e 156 no grupo experimental). Já os receptores ficaram distribuídos em 470 <sup>(1)</sup> do sexo masculino (247 no grupo controle e 223 no grupo experimental) e 190 <sup>(1)</sup> do sexo feminino (89 no grupo controle e 101 no grupo experimental).

Quanto ao tempo de isquemia/reperfusão utilizado para o pré-condicionamento, oito estudos padronizaram 10 minutos de isquemia, seguidos por 10 minutos de reperfusão antes do período de isquemia que se inicia para retirada do enxerto, dois utilizaram 10 minutos de isquemia e 15 minutos de reperfusão, um realizou 10 minutos de isquemia e 30 minutos de reperfusão, um realizou 5 minutos de isquemia seguido por um período de reperfusão variável, e um estudo teve como padrão 10 minutos de isquemia seguido por um período de reperfusão variável.

A grande maioria dos estudos se utilizou de doadores cadáveres, porém, dois deles foram realizados com doadores vivos.

Um artigo (ESPOSTI *et al.*, 2011) também dividiu sua amostra em dois subgrupos (pacientes que receberam enxertos não esteatóticos e que receberam enxertos esteatóticos). Do mesmo modo que no caso anterior, optamos por separar didaticamente este artigo em dois (Esposti, *et al* “subgrupo a” e Esposti, *et al* “subgrupo b”).

Nesse braço da pesquisa também foi possível avaliar vários desfechos clínicos, entre eles os tempos de isquemia “fria” e “quente” e o tempo total de isquemia do enxerto, o tempo de cirurgia, o tempo de permanência em UTI, o tempo total de internação, a perda sanguínea estimada, a quantidade média de concentrados de hemácias transfundidos, a mortalidade no pós-operatório, mortalidade durante o seguimento, eventuais complicações pós-operatórias, níveis de bilirrubina e transaminases (AST e ALT), e dosagem do tempo de protrombina e do INR.

---

<sup>1</sup> Nota: A divergência entre a população amostral total (535) e somatória da população de doadores do sexo masculino e feminino e da população de receptores do sexo masculino e feminino se dá por uma inconsistência nos dados publicados em um dos artigos.



#### 4.1 Riscos de Vieses

Foram avaliados os riscos de vieses dos estudos clínicos randomizados utilizando-se de ferramenta disponibilizada pela Cochrane, conforme os quadros 3 e 4 (COCHRANE METHODS, 2021 e 2022).

**Quadro 3** - Risco de viés dos estudos relacionados ao pré-condicionamento isquêmico na Cirurgia Hepática (alto, incerto e baixo)

	Geração de sequencia aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento dos participantes e profissionais	Cegamento dos avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de vies
ARKADOPOULOS <i>et al.</i> , 2009	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
AZOULAY <i>et al.</i> , 2006	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
YE <i>et al.</i> , 2014	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
CHOUKÉR <i>et al.</i> , 2005a	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
CHOUKÉR <i>et al.</i> , 2005b	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
CHOUKÉR <i>et al.</i> , 2004	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
CLAVIEN <i>et al.</i> , 2000	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
CLAVIEN <i>et al.</i> , 2003	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
DOMART <i>et al.</i> , 2009	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
HAHN <i>et al.</i> , 2011	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
HEIZMANN <i>et al.</i> , 2008 e 2010	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
NUZZO <i>et al.</i> , 2004	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
PETROWSKY <i>et al.</i> , 2006	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo

RODRÍGUEZ <i>et al.</i> , 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
LI <i>et al.</i> , 2004	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
SMYRNIOTIS <i>et al.</i> , 2006	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo

**Quadro 4** - Riscos de Viés dos estudos relacionados ao pré-condicionamento isquêmico no Transplante Hepático (alto, incerto e baixo)

	Geração de sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento dos participantes e profissionais	Cegamento dos avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de vies
AMADOR <i>et al.</i> , 2007	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
ANDREANI <i>et al.</i> , 2010	Alto	Alto	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
AZOULAY <i>et al.</i> , 2005	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
CESCON <i>et al.</i> , 2006	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
CESCON <i>et al.</i> , 2009	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
ESPOSTI <i>et al.</i> , 2011	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
FRANCHELLO <i>et al.</i> , 2009	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
JASSEM <i>et al.</i> , 2006	Alto	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
JASSEM <i>et al.</i> , 2009	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
KONERU <i>et al.</i> , 2005	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
KONERU <i>et al.</i> , 2007	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
TESTA <i>et al.</i> , 2010	Alto	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
ZAPATA-CHAVIRA <i>et al.</i> , 2015	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

## 4.2 Análise Descritiva dos Estudos Incluídos

### 4.2.1 Cirurgia Hepática

Arkadopoulos *et al.* (2009) identificaram que o PCI esteve associado a níveis séricos mais baixos de AST no pós-operatório, bem como a redução dos

marcadores inflamatórios e atenuação da resposta apoptótica no fígado. Eles também observaram que os efeitos benéficos desta tática cirúrgica eram maiores em pacientes com esteatose hepática.

Azoulay *et al.* (2006), por sua vez, concluíram que o PCI do fígado falhou em proteger contra as lesões por isquemia/reperfusão. Pelo contrário, houve uma tendência a maiores concentrações de transaminases (AST e ALT) no grupo que realizou o pré-condicionamento. Em relação aos demais desfechos clínicos, não houve diferença entre os grupos.

Ye *et al.* (2014) também concluíram que o PCI não foi efetivo na prevenção das lesões por isquemia-reperfusão. Os autores sugerem ainda que o clampeamento portal intermitente seja o método de escolha nesse tipo de cirurgia, especialmente em pacientes cirróticos

Choukér *et al.* (2005a) relataram que os efeitos causados pelo PCI são mais percebidos nos dois primeiros dias de pós-operatório. Em seu outro trabalho publicado, os autores observaram que o acúmulo de PMNs hepáticos foi moderadamente maior no grupo submetido ao procedimento com pré-condicionamento, mas neste grupo houve uma diminuição da produção extracelular precoce de radicais livres, além da inibição significativa da regulação positiva de integrinas 2 (CHOUKÉR *et al.*, 2005b). Desta forma, esta intervenção teria seu papel na proteção contra as lesões por isquemia/reperfusão. Choukér. *et al.* (2004) observaram também que a manobra de Pringle reduz o sangramento durante a cirurgia hepática e que o PCI protege o fígado contra as lesões causadas por isquemia/reperfusão. Outra observação neste estudo, foi uma melhor função hepática no pós-operatório dos pacientes do grupo submetido ao PCI. Por fim, este grupo também apresentou melhor estabilidade hemodinâmica pós-operatória, com menor necessidade de utilização de drogas vasoativas.

Clavien *et al.* (2000) igualmente observaram efeitos protetores do pré-condicionamento hepático, com redução da apoptose de células endoteliais e de hepatócitos, bem como menores níveis séricos de AST e ALT nas primeiras 24h de pós-operatório. Os autores também observaram menor perda sanguínea no intra-operatório e que o efeito protetor parece ter um resultado melhor naqueles pacientes com fígados esteatóticos. Clavien *et al.* (2003) indentificaram que, além dos efeitos já observados no seu estudo anterior, os efeitos do PCI estão associados à idade, de forma que os pacientes mais jovens (especialmente até 60 anos) teriam melhor

resposta. O PCI também seria mais efetivo nos pacientes que necessitam de maior tempo de isquemia.

Domart *et al.* (2009) observaram que os pacientes submetidos ao pré-condicionamento apresentavam vacúolos autofágicos na biópsia hepática e manifestavam uma redução da morte celular, de modo que esta tática parece alterar o padrão da morte celular.

Hahn *et al.* (2011) identificaram que fígados cirróticos são mais sensíveis às lesões por isquemia/reperfusão do que os fígados normais. Eles observaram que o PCI reduz efetivamente o nível sérico de radicais livres e enzimas hepáticas, além de reduzir o consumo de anti-oxidantes. Diante deste cenário, eles também constataram que essa resposta era ainda mais efetiva nos fígados cirróticos. Já em relação aos demais desfechos clínicos, não houve diferença entre os grupos controle e intervenção quando comparados aos sub-grupos de pacientes não cirróticos, enquanto que, nos subgrupos de pacientes cirróticos, o grupo intervenção apresentou redução dos índices de morbidade (insuficiência hepática, ascite, etc.)

Heizmann *et al.* (2008) concluíram que o PCI é aplicável na prática clínica e que esta tática melhora significativamente os desfechos clínicos dos pacientes submetidos a esta intervenção. Segundo este estudo, o PCI também resultou em menor número de complicações (como falência hepática e fístulas biliares, por exemplo). Heizmann *et al.* (2010) identificaram que o PCI melhora significativamente a macrocirculação hepática, com aumento do fornecimento de sangue no período pós-isquêmico.

Nuzzo *et al.* (2004) também verificaram efetividade na redução dos efeitos deletérios da isquemia/reperfusão que pode ser melhor percebida com os níveis séricos menores de AST e ALT no pós-operatório daqueles pacientes submetidos ao PCI. Além disso, eles também observaram menor sangramento intraoperatório e menor número de transfusões de hemoderivados. A conclusão foi de que o PCI é uma técnica segura, simples e eficaz.

Para Petrowsky *et al.* (2006) não há grandes diferenças no pós-operatório entre pacientes que foram submetidos ao PCI e pacientes do grupo controle. Porém, para os autores, o PCI traz benefícios na prevenção de lesões por isquemia/reperfusão. Este efeito benéfico é mais bem observado em pacientes mais jovens (especialmente até 60 anos), enquanto este efeito é perdido em paciente acima de 70 anos.

Rodriguez *et al.* (2015) não identificaram qualquer diferença significativa entre os grupos intervenção e controle. Este estudo sugere ainda que, embora os estudos experimentais em animais mostrem resultados benéficos na utilização do PCI, ensaios clínicos mostraram resultados conflitantes.

Li *et al.* (2004) também reforçaram que os fígados cirróticos são muito suscetíveis às lesões por isquemia/reperfusão e sugerem que, nestes pacientes, o tempo de isquemia não deva ultrapassar 30 minutos. Os autores também observaram que o PCI tem um efeito protetor neste sentido, com redução dos níveis séricos de AST, ALT e bilirrubinas no pós-operatório, com dosagem relativamente maior da albumina sérica. Além disso, os pesquisadores concluíram que é um procedimento simples, mas que pode produzir efeitos protetores significativos.

Por fim, Smyrniots *et al.* (2006) relataram que, o PCI é uma tática bastante simples para ser utilizada na prática clínica. Quando comparado com o clampeamento portal intermitente, as duas táticas são semelhantes quanto à citoproteção, desde que o tempo de isquemia não ultrapasse 40 minutos. Quando o tempo de isquemia previsto for maior do que 40 minutos o controle vascular intermitente é mais efetivo. O clampeamento intermitente da tríade portal nada mais é do que a execução da manobra de Pringle de maneira intermitente durante a realização da ressecção hepática, evitando, assim, longos períodos de isquemia durante esse processo. Assim, os autores sugerem que, quando o tempo previsto de isquemia for menor do que 40 minutos, é preferível utilizar o PCI, uma vez que é uma tática mais simples e com menor risco de sangramento. Porém, quando o tempo previsto de isquemia for maior do que 40 minutos, o controle vascular intermitente torna-se a tática de escolha.

#### 4.2.2 Transplante Hepático

Amador *et al.* (2007) concluíram que o PCI com 10 minutos de clampeamento e 10 minutos de reperfusão no doador fornece proteção efetiva contra injúria por isquemia/reperfusão, que pode ser observado pela diminuição da dosagem sérica de AST, menor quantidade de reoperações, menor incidência de mau funcionamento primário do enxerto, redução da morte celular e grau de apoptose significativamente menor nos enxertos submetidos a este procedimento.

Cescon *et al.* (2006) observaram em seu primeiro estudo que o PCI foi bem tolerado por todos os doadores e que não foi prejudicial para a recuperação funcional dos enxertos, porém não houve grandes diferenças nos desfechos clínicos nos pacientes dos dois grupos (exceto pelo menor nível sérico de aminotransferases nos primeiros dias de pós-operatório). Em seu segundo estudo, manteve o resultado parecido, quando o PCI não resultou em redução dos efeitos de isquemia/reperfusão e não influenciou o curso pós-operatório, tanto do ponto de vista laboratorial, quanto do ponto de vista de desfechos clínicos (CESCON *et al.*, 2009).

Para Esposti *et al.* (2011), o PCI pode ser benéfico tanto para os pacientes que recebem um enxerto não esteatótico, quanto para aqueles que recebem um enxerto com esteatose. Além disso, o PCI também tende a reduzir a necrose do parênquima e, conseqüentemente, o índice de rejeição dos enxertos esteatóticos. Já em relação aos fígados sem esteatose, o procedimento reduziu os níveis de transaminases no pós-operatório.

Francello *et al.* (2009) concluíram que o PCI tem um potencial efeito protetor para aqueles enxertos sub-ótimos/marginais. Eles reforçam ainda que o PCI é uma técnica de fácil aplicação e que não traz riscos adicionais aos pacientes submetidos ao transplante hepático. Em seus resultados, eles também observaram que os fígados marginais submetidos ao PCI apresentavam níveis menores de transaminases no pós-operatório. Já no seguimento pós-operatório, foi verificada uma redução dos casos de infecção precoce no primeiro mês e uma maior sobrevida do enxerto nos seis primeiros meses (embora a sobrevida global dos pacientes tenha sido semelhante).

Jassem *et al.* (2006), em seu primeiro estudo, observaram redução dos níveis séricos de lactato e AST no grupo submetido a PCI associado à extubação mais rápida e menor tempo de internação em leito de unidade intensiva. Eles também observaram que houve maior formação de conglomerados plaquetários pós-reperfusão nos pacientes que não foram submetidos ao PCI. Em seu segundo estudo, os autores destacam ainda que o PCI é um método simples, capaz de conferir algum grau de proteção contra os efeitos negativos da isquemia/reperfusão por meio de modulação inflamatória e da melhora das vias de sobrevivência. Este estudo constatou um menor nível sérico de lactato no primeiro dia de pós-operatório e menor nível sérico de AST nos três primeiros dias de pós-operatório. Além disso, o

PCI levou à atenuação da expressão de genes pró-inflamatórios e aumento daqueles com propriedades anti-inflamatórias (JASSEM *et al.*, 2009).

O estudo de Azoulay *et al.* (2005) demonstrou que o PCI protege contra as lesões por isquemia/reperfusão, com redução dos níveis séricos de AST no pós-operatório. Contraditoriamente, o PCI não teve mesmo impacto positivo no funcionamento primário do enxerto, sendo o único fator significativamente associado ao mau funcionamento inicial do enxerto (fato que não significou consequências deletérias à sobrevivência do paciente e/ou do enxerto).

Koneru *et al.* (2005), em seu primeiro estudo, relataram que o PCI feito com 5 minutos de isquemia foi bem tolerado pelos doadores, porém, não induziu proteção efetiva contra os efeitos deletérios da isquemia/reperfusão. Em seu segundo estudo, observaram maior lesão por isquemia/reperfusão no grupo intervenção, com níveis séricos mais elevados de AST e ALT no pós-operatório, entretanto, que não resultou em consequências clínicas adversas nos demais desfechos clínicos. Por outro lado, também foi observada redução dos episódios de rejeição precoce moderada a grave do enxerto, identificando um paradoxo. Os autores sugerem que, provavelmente, o PCI seja mais efetivo quando associado a outros métodos físicos, químicos ou farmacológicos (KONERU *et al.*, 2007).

Zapata-Chavira *et al.* (2015) concluíram que o PCI foi bem tolerado por todos os doadores, mas, não trouxe benefícios efetivos nos desfechos clínicos e também não teve efeito significativo em relação às citocinas inflamatórias plasmáticas, tampouco modificou a evolução em relação ao funcionamento do enxerto.

Andreani *et al.* (2010), na mesma linha, concluíram que o PCI não teve efeitos positivos e também não teve efeitos negativos, de maneira que este procedimento não alterou a evolução clínica dos pacientes.

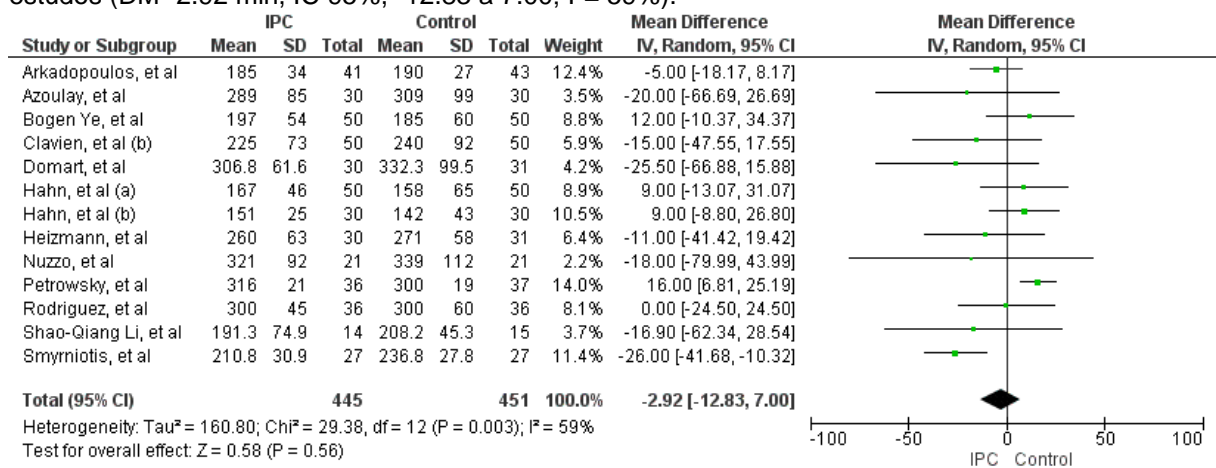
Por fim, Testa *et al.* (2010) também concluíram que o PCI não trouxe qualquer tipo de impacto (seja positivo ou negativo) nos desfechos clínicos e laboratoriais, de forma que este procedimento não altera o curso da evolução clínica dos pacientes.

### **4.3 Efeitos da Intervenção**

#### **4.3.1 Desfechos relacionados à cirurgia hepática**

1- Tempo de Cirurgia (minutos): Doze estudos envolvendo uma população de 896 pacientes (451 no grupo controle e 445 no grupo experimental) avaliaram se haveria diferença entre o tempo operatório quando se realiza o pré-condicionamento isquêmico do fígado antes da ressecção hepática em comparação com a não realização deste passo. A realização do pré-condicionamento isquêmico não altera o tempo do procedimento cirúrgico (Diferença Média de -2.92 min, IC 95%, -12.83 a 7.00; I<sup>2</sup>= 59%) (Figura 3).

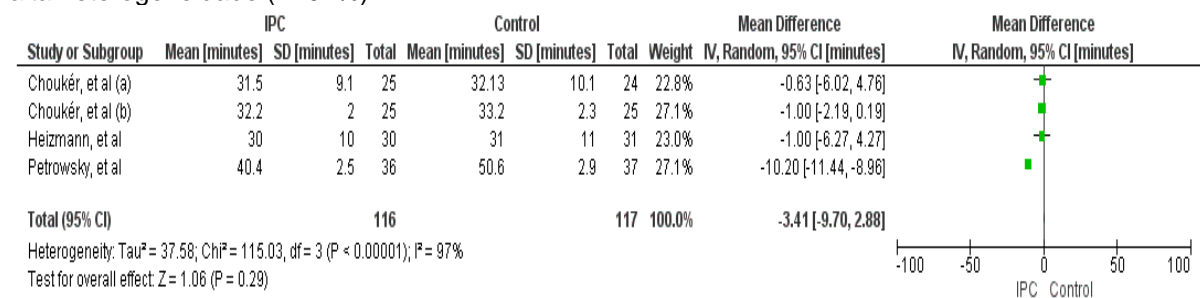
**Figura 3** - Gráfico de Floresta do tempo cirúrgico: Metanálise aplicando-se efeito randômico em doze estudos (DM -2.92 min, IC 95%, -12.83 a 7.00; I<sup>2</sup>= 59%).



Fonte: Elaborado pelo autor

2- Tempo da ressecção hepática (minutos): Quatro estudos envolvendo 233 pacientes (117 no grupo controle e 116 no grupo experimental) avaliaram a diferença entre o tempo da ressecção hepática propriamente dita entre os dois grupos. Devido à alta heterogeneidade, a metanálise é considerada inadequada para este desfecho (Figura 4).

**Figura 4** - Gráfico de Floresta do tempo de ressecção hepática: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I<sup>2</sup>: 97%).

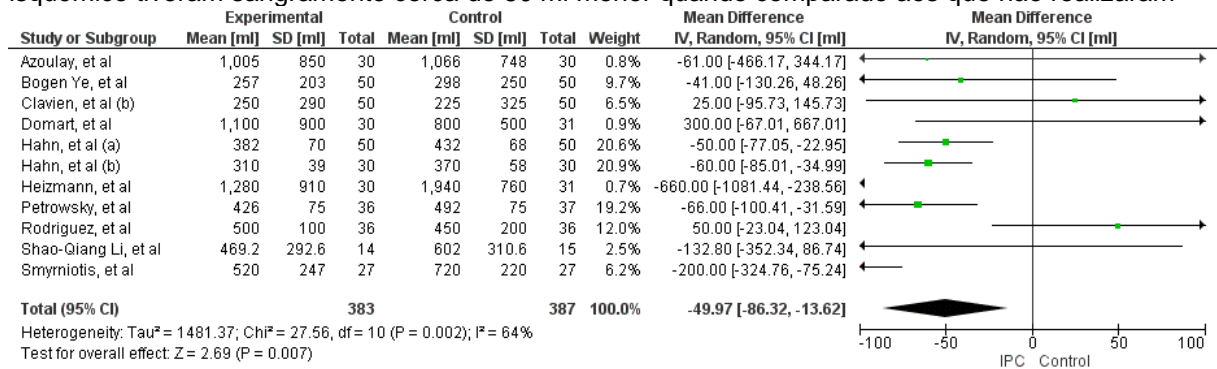


Fonte: Elaborado pelo autor



3- Perda de Sangue durante o procedimento (ml): Dez estudos envolvendo 770 pacientes (387 no grupo controle e 383 no grupo experimental) avaliaram o sangramento durante o procedimento cirúrgico nestes dois grupos. Embora a heterogeneidade já seja considerável neste desfecho, o pré-condicionamento isquêmico reduziu o sangramento nos pacientes submetidos a ressecções hepáticas quando comparado ao grupo controle (Diferença Média de -49.97 ml, IC 95%, -86.32 a -13.6, I<sup>2</sup>: 64%) (Figura 5).

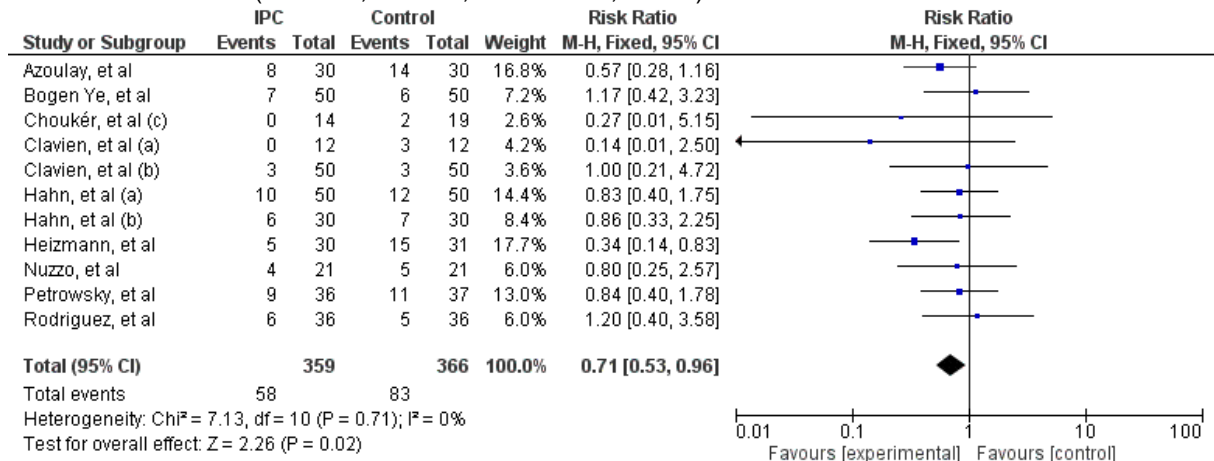
**Figura 5** - Gráfico de Floresta da perda de sangue: Metanálise aplicando efeito randômico em dez estudos (DM - 49.97 IC 95% -86.32 a -13.62). Os pacientes submetidos ao pré-condicionamento isquêmico tiveram sangramento cerca de 50 ml menor quando comparado aos que não realizaram



Fonte: Elaborado pelo autor

4- Quantidade de pacientes transfundidos: Dez estudos envolvendo 725 pacientes (366 no grupo controle e 359 no grupo experimental) avaliaram a quantidade de pacientes transfundidos em cada grupo. O número de pacientes transfundidos foi menor no grupo que foi submetido ao pré-condicionamento (Risco Relativo de 0.71, IC 95%, 0.53 a 0.96; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 6).

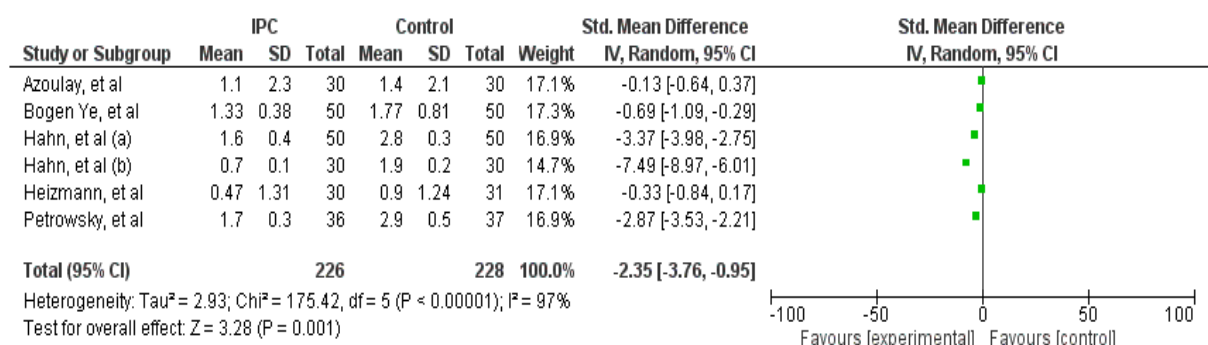
**Figura 6** - Gráfico de Floresta da quantidade de pacientes transfundidos. Metanálise aplicando efeito fixo em dez estudos (RR 0.71, IC 95%, 0.53 a 0.96; I<sup>2</sup>=0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

5- Concentrados de hemácias transfundidos (unidades): Cinco artigos envolvendo 454 pacientes (228 no grupo controle e 226 no grupo experimental) avaliaram a quantidade de concentrados de hemácias transfundidos em cada grupo. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise para este desfecho é inadequada. (Figura 7).

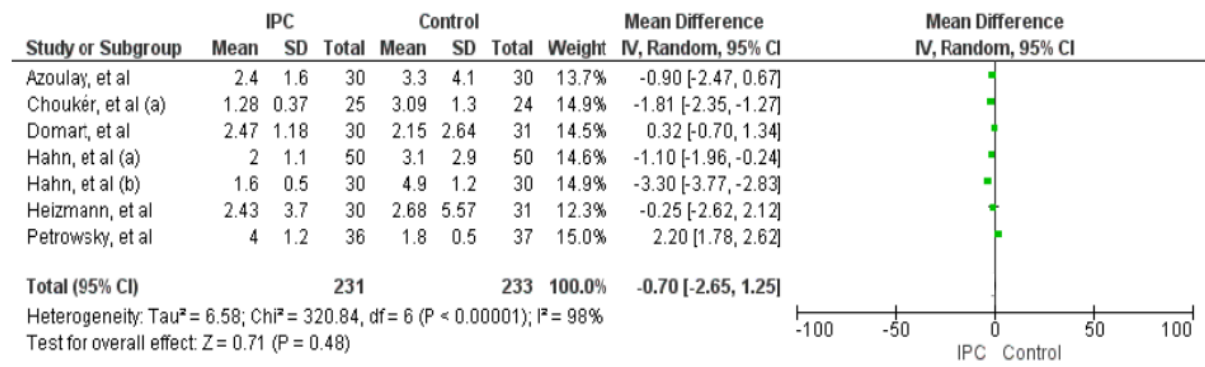
**Figura 7** - Gráfico de Floresta da quantidade de concentrados de hemácias transfundidos: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I<sup>2</sup>: 97%).



Fonte: Elaborado pelo autor

6- Tempo de permanência em UTI (dias): Seis estudos envolvendo 464 pacientes (233 no grupo controle e 231 no grupo experimental) avaliaram o tempo de internação em UTI em cada grupo. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise não pôde ser realizada para este desfecho. (Figura 8).

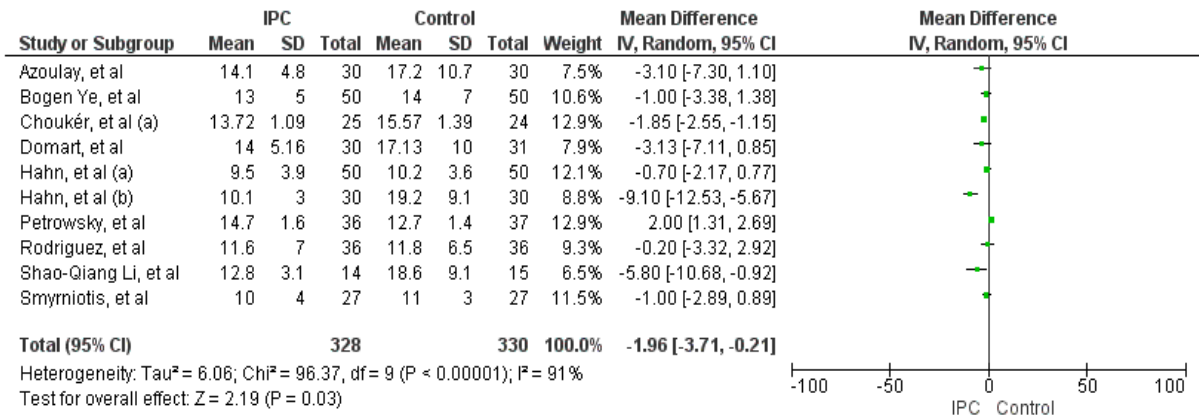
**Figura 8** - Gráfico de Floresta do Tempo de internação em UTI: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2$ : 98%).



Fonte: Elaborado pelo autor

7- Tempo de internação hospitalar (dias): Nove estudos envolvendo 658 pacientes (330 no grupo controle e 328 no grupo experimental) avaliaram o tempo de internação hospitalar nestes dois grupos. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise é considerada inapropriada para este desfecho. (Figura 9).

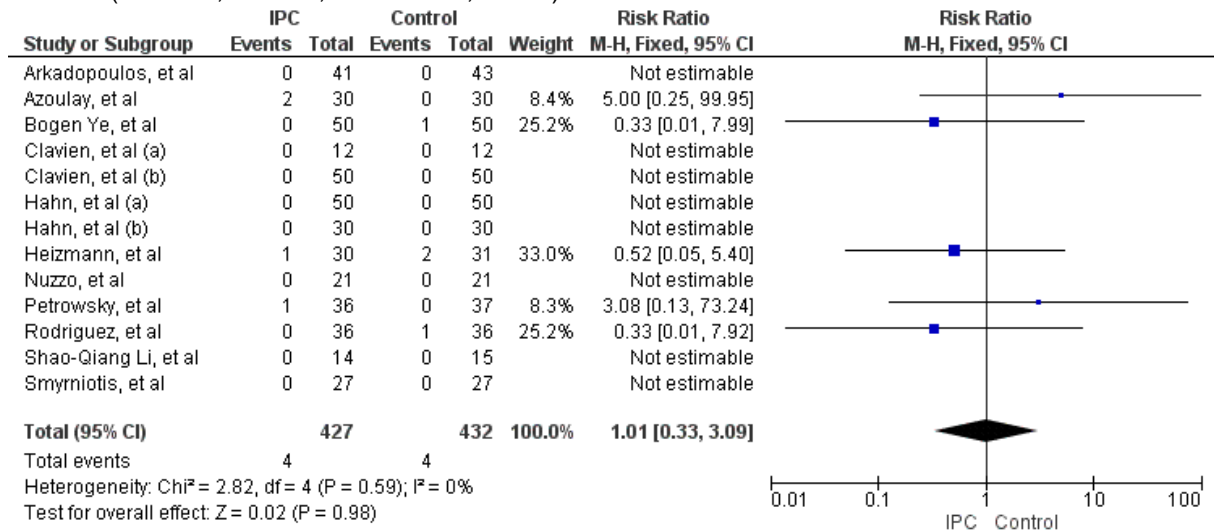
**Figura 9** - Gráfico de Floresta do Tempo de internação hospitalar: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2$ : 91%).



Fonte: Elaborado pelo autor

8- Mortalidade: Doze estudos envolvendo 859 pacientes (432 no grupo controle e 427 no grupo experimental) avaliaram a mortalidade nos dois grupos. Este desfecho não foi alterado com a realização do pré-condicionamento quando comparada ao grupo controle (Risco Relativo de 1.01, IC 95%, 0.33 a 3.09;  $I^2=0\%$ ) (Figura 10).

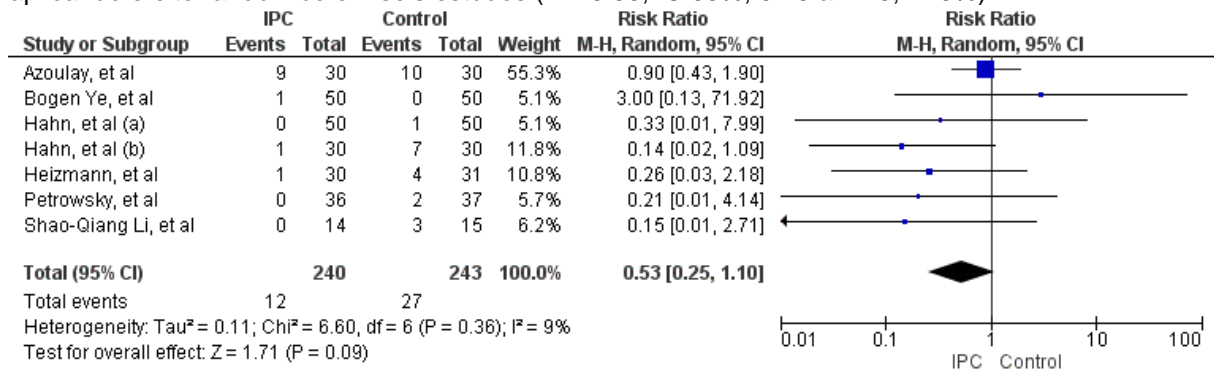
**Figura 10** - Gráfico de Floresta do risco de mortalidade: Metanálise aplicando efeito fixo em doze estudos (RR 1.01, IC 95%, 0.33 a 3.09;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

9- Insuficiência Hepática: Seis estudos envolvendo 483 pacientes (243 no grupo controle e 240 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento isquêmico não reduz o risco de insuficiência hepática (Risco Relativo de 0.53, IC 95%, 0.25 a 1.10;  $I^2=9\%$ ). (Figura 11).

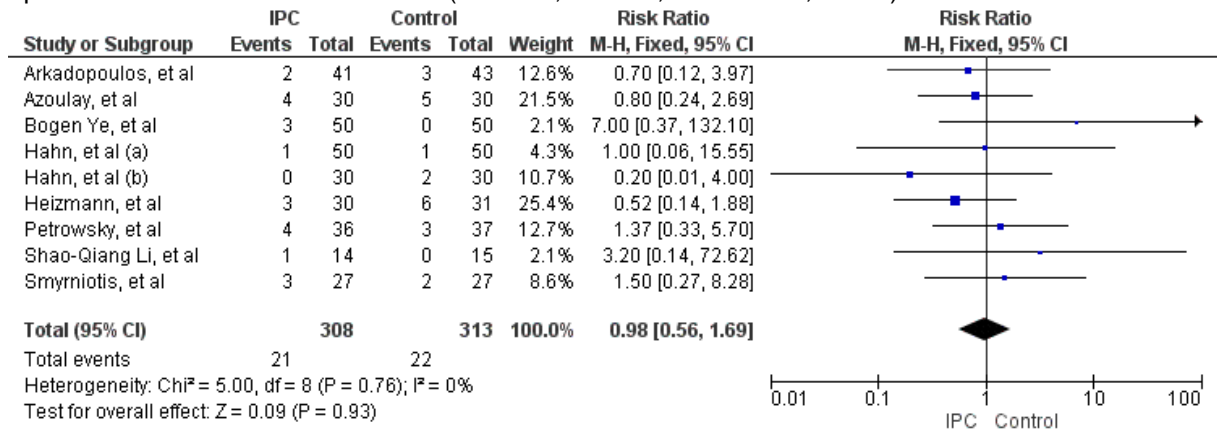
**Figura 11** - Gráfico de Floresta do risco de insuficiência hepática no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito randômico em seis estudos (RR 0.53, IC 95%, 0.25 a 1.10;  $I^2=9\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

10- Complicações biliares: Oito estudos envolvendo 621 pacientes (313 no grupo controle e 308 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduz o risco desta complicação (Risco Relativo 0.98, IC 95%, 0.56 a 1.69;  $I^2=0\%$ ) (Figura 12).

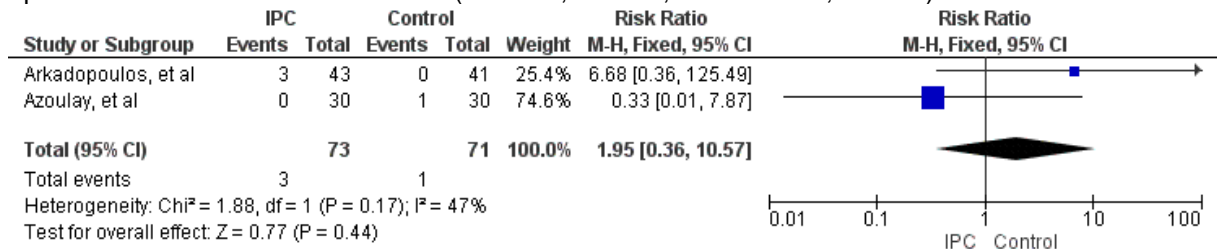
**Figura 12** - Gráfico de Floresta do risco de complicações biliares no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em oito estudos (RR 0.98, IC 95%, 0.56 a 1.69;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

11- Encefalopatia hepática: Dois estudos envolvendo 144 pacientes (71 deles no grupo controle e 73 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo de 1.95, IC 95%, 0.36 a 10.57;  $I^2=47\%$ ) (Figura 13).

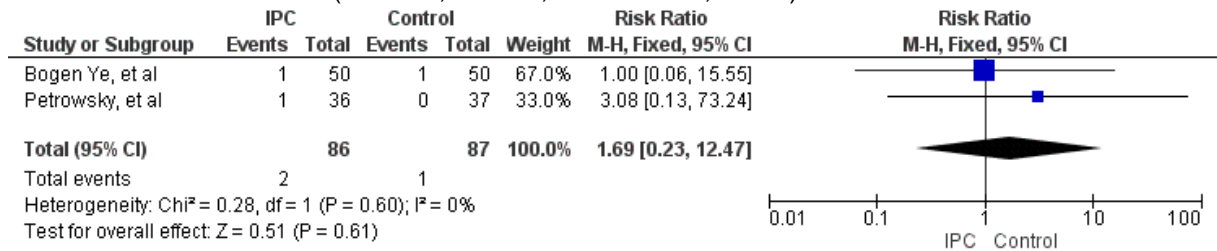
**Figura 13** - Gráfico de Floresta do risco de Encefalopatia Hepática no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 1.95, IC 95%, 0.36 a 10.57;  $I^2=47\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

12- Hemoperitônio: Dois estudos envolvendo 173 pacientes (87 deles no grupo controle e 86 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo 1.69, IC 95%, 0.23 a 12.47;  $I^2=0\%$ ) (Figura 14).

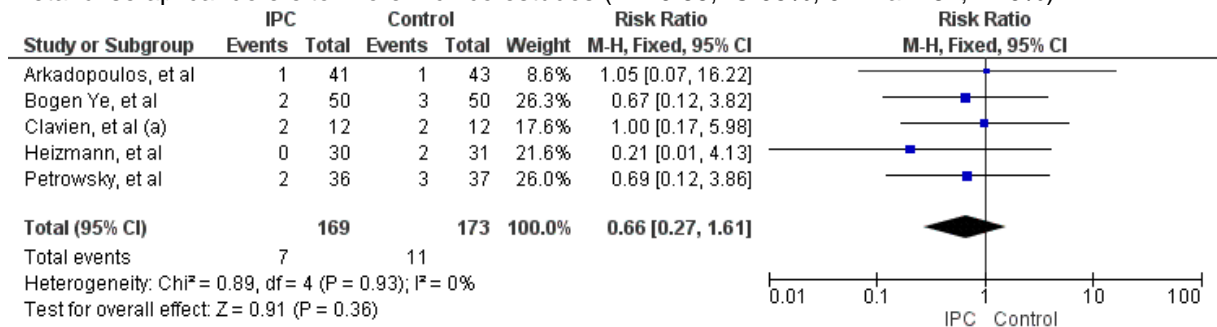
**Figura 14** - Gráfico de Floresta do risco de Hemoperitônio no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 1.69, IC 95%, 0.23 a 12.47;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

13- Infecção de ferida operatória: Cinco estudos envolvendo 342 pacientes (173 deles no grupo controle e 169 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo de 0.66, IC 95%, 0.27 a 1.61;  $I^2=0\%$ ) (Figura 15).

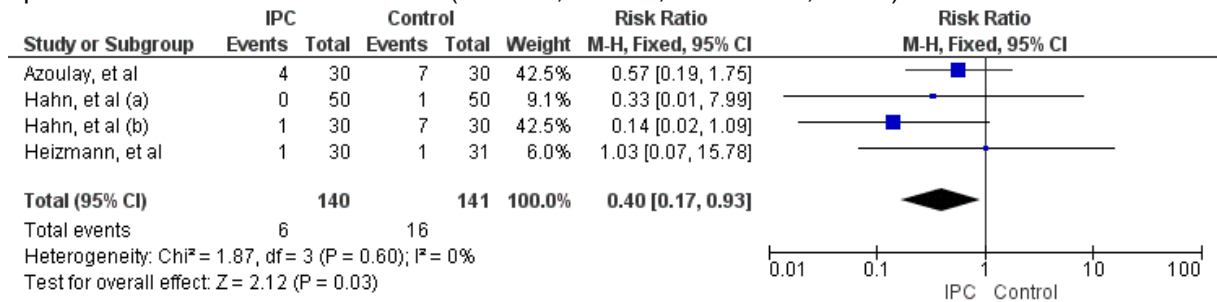
**Figura 15** - Gráfico de Floresta do risco de Infecção de Ferida Operatória no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em cinco estudos (RR 0.66, IC 95%, 0.27 a 1.61;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

14- Ascite: Três estudos envolvendo 281 pacientes (141 deles no grupo controle e 140 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento reduz o risco desta complicação (Risco Relativo 0.40, IC 95%, 0.17 a 0.93;  $I^2=0\%$ ) (Figura 16).

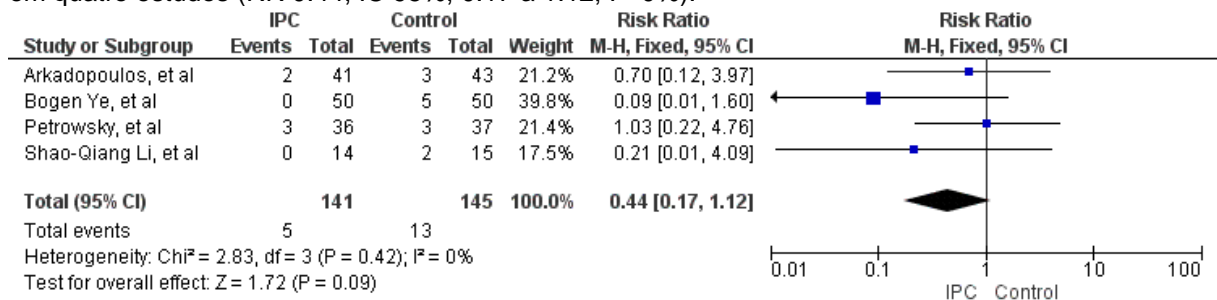
**Figura 16** - Gráfico de Floresta do risco de formação de ascite no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.40, IC 95%, 0.17 a 0.93; I<sup>2</sup>=0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

15- Abscesso intra-cavitário: Quatro estudos envolvendo 286 pacientes (145 deles no grupo controle e 141 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo 0.44, IC 95%, 0.17 a 1.12; I<sup>2</sup>=0%). (Figura 17).

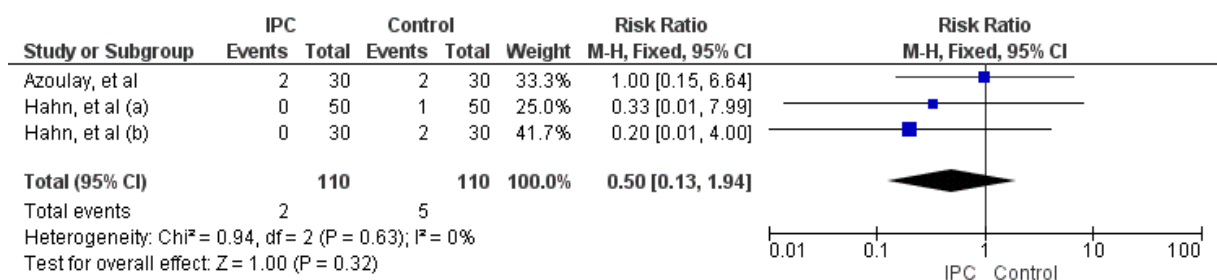
**Figura 17** - Gráfico de Floresta do risco de Abscesso intra-cavitário: Metanálise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 0.44, IC 95%, 0.17 a 1.12; I<sup>2</sup>=0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

16- Insuficiência renal: Três estudos envolvendo 220 pacientes (110 em cada grupo) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo 0.50, IC 95%, 0.13 a 1.94; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 18).

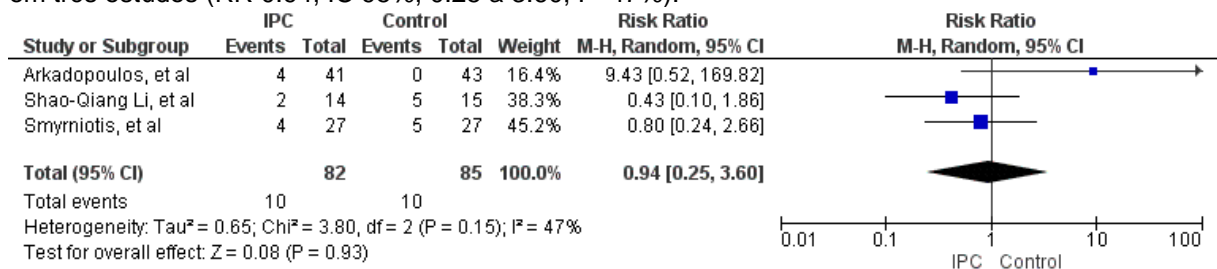
**Figura 18** - Gráfico de Floresta do risco de Insuficiência renal: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.50, IC 95%, 0.13 a 1.94; I<sup>2</sup>=0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

17- Derrame pleural: Três estudos envolvendo 167 pacientes (85 deles no grupo controle e 82 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo de 0.94, IC 95%, 0.25 a 3.60;  $I^2=47\%$ ) (Figura 19).

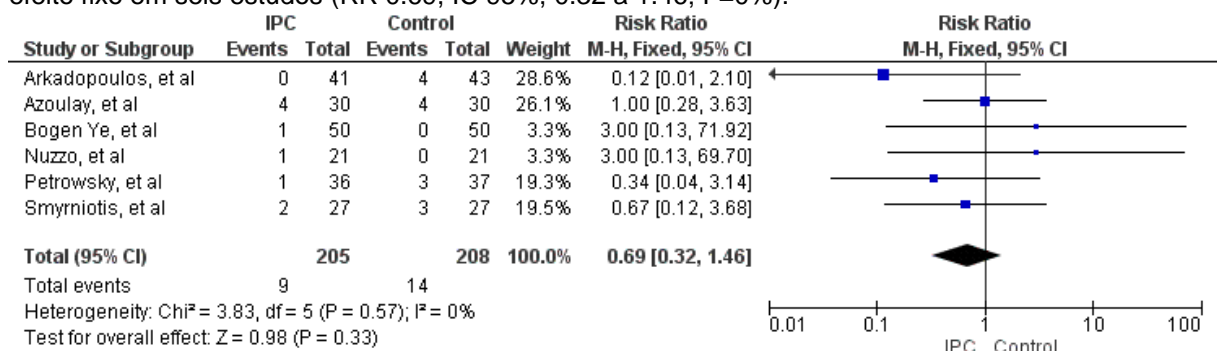
**Figura 19** - Gráfico de Floresta do risco de derrame pleural: Metanálise aplicando efeito randômico em três estudos (RR 0.94, IC 95%, 0.25 a 3.60;  $I^2=47\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

18- Outras complicações pulmonares: Seis estudos envolvendo 413 pacientes (208 deles no grupo controle e 205 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco destas complicações (Risco Relativo 0.69, IC 95%, 0.32 a 1.46;  $I^2=0\%$ ) (Figura 20).

**Figura 20** - Gráfico de Floresta do risco de outras complicações pulmonares: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (RR 0.69, IC 95%, 0.32 a 1.46;  $I^2=0\%$ ).

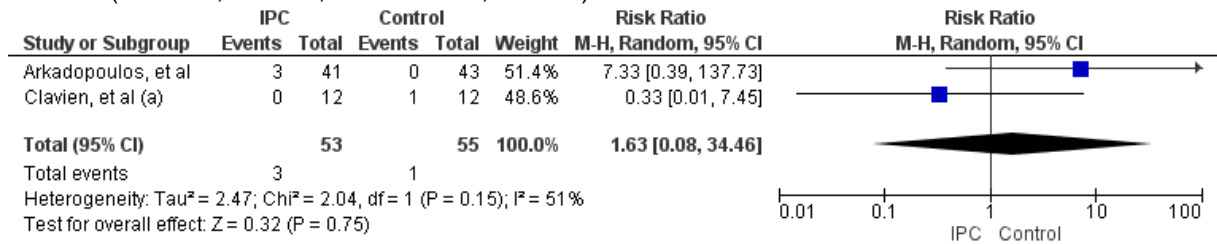


Fonte: Elaborado pelo autor

19- Acidentes vasculares cerebrais (AVCs): Dois estudos envolvendo 108 pacientes (55 deles no grupo controle e 53 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo de 0.63, IC 95%, 0.08 a 34.46;  $I^2=51\%$ ) (Figura 21).



**Figura 21** - Gráfico de Floresta do risco de AVCs: Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos (RR 0.08, IC 95%, 0.08 a 34.46;  $I^2=51\%$ ).



Fonte: Elaborada pelo autor

20- Eventos cardíacos: Três estudos envolvendo 197 pacientes (99 deles no grupo controle e 98 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo de 0.34, IC 95%, 0.05 a 2.07;  $I^2=0\%$ ). (Figura 22).

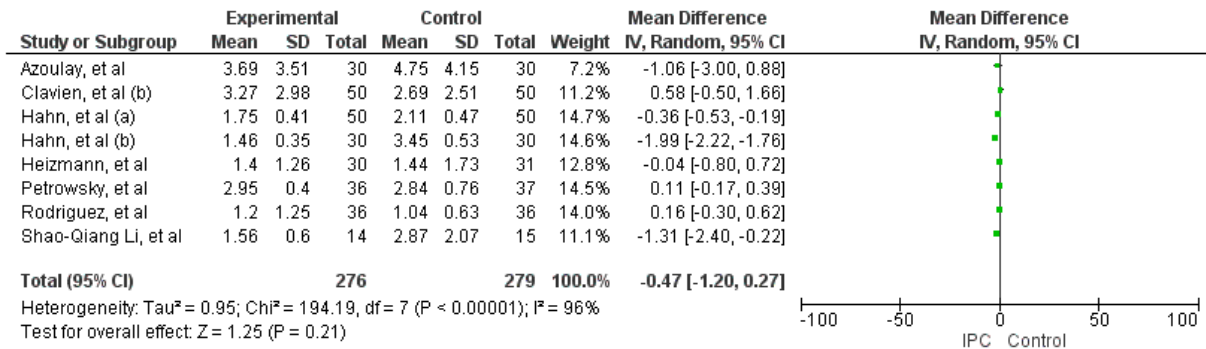
**Figura 22** - Gráfico de floresta do risco de eventos cardíacos: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.34, IC 95%, 0.05 a 2.07;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

21- Pico da dosagem da bilirrubina: Sete estudos envolvendo 555 pacientes (279 deles no grupo controle e 276 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise não pôde ser realizada. (Figura 23).

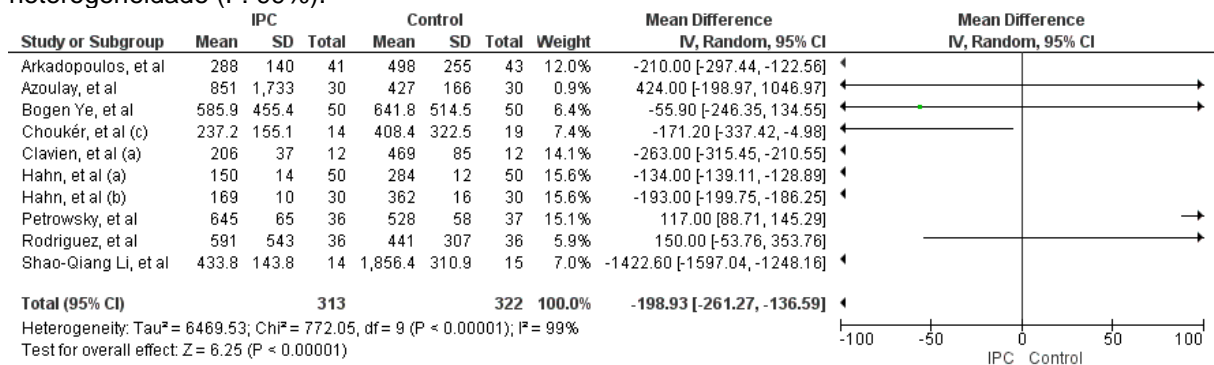
**Figura 23** - Gráfico de floresta do pico da dosagem da bilirrubina: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade  $I^2$ : 96%).



Fonte: Elaborado pelo autor

22- Pico da dosagem da aspartato aminotransferase (AST): Nove estudos envolvendo 635 pacientes (322 deles no grupo controle e 313 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise não pôde ser realizada (Figura 24).

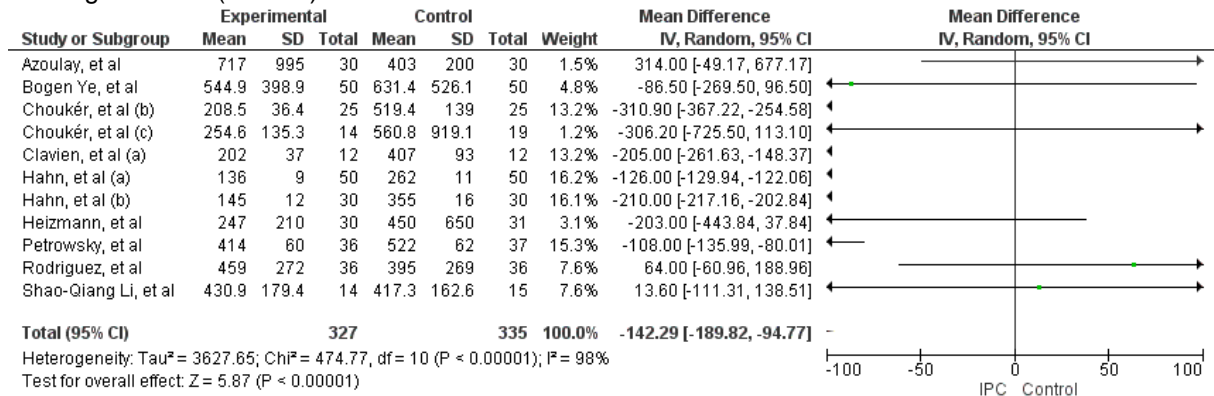
**Figura 24** - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da AST: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2$ : 99%).



Fonte: Elaborado pelo autor

23- Pico da dosagem da alanina aminotransferase (ALT): Dez estudos envolvendo 662 pacientes (335 deles no grupo controle e 327 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise não pôde ser realizada (Figura 25).

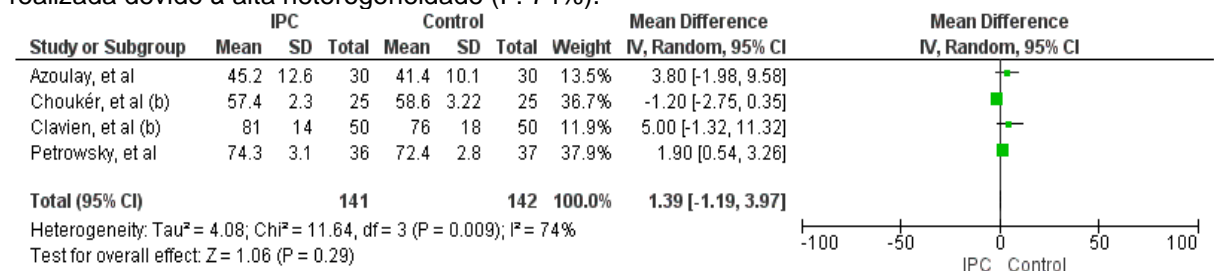
**Figura 25** - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da ALT: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2$ : 98%).



Fonte: Elaborado pelo autor

24- Pico da dosagem do tempo de Protrombina (TP): Quatro estudos envolvendo 283 pacientes (142 deles no grupo controle e 141 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise não pôde ser realizada (Figura 26).

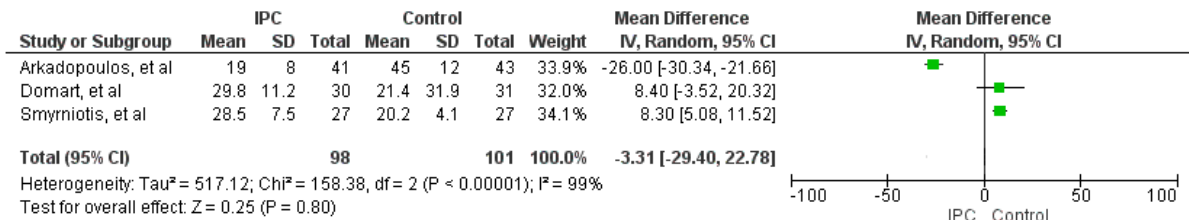
**Figura 26** - Gráfico de Floresta do pico da dosagem do tempo de protrombina: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2$ : 74%).



Fonte: Elaborado pelo autor

25- Apoptose: Três estudos envolvendo 199 pacientes (101 deles no grupo controle e 98 no grupo experimental) avaliaram o índice de apoptose em exame anatomopatológico do fígado após o procedimento cirúrgico. Devido à heterogeneidade elevada, a metanálise não pôde ser realizada (Figura 27).

**Figura 27** - Gráfico de Floresta do índice de apoptose em exame anatomopatológico do fígado: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2 = 99\%$ ).

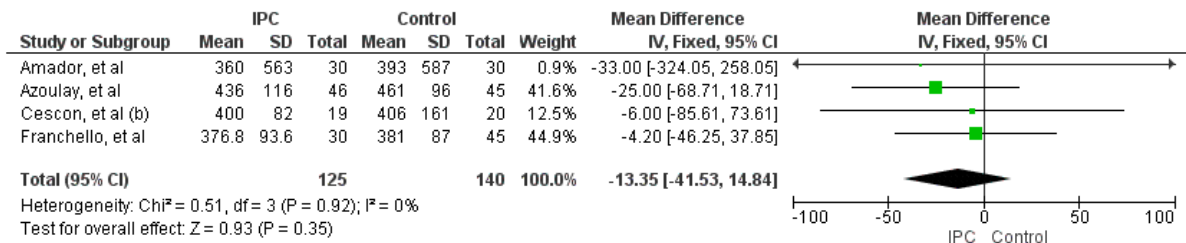


Fonte: Elaborado pelo autor

#### 4.3.2 Desfechos relacionados ao transplante hepático

1- Tempo total de Cirurgia (minutos): Quatro estudos envolvendo uma população de 265 pacientes (140 no grupo controle e 125 no grupo controle) avaliaram se haveria diferença entre o tempo operatório quando se realiza o pré-condicionamento isquêmico do fígado antes da retirada do enxerto em comparação com a não realização deste passo. A realização do pré-condicionamento isquêmico não altera o tempo do procedimento cirúrgico (Diferença Média de -13.35 min, IC 95%, -41.53 a 14.84;  $I^2 = 0\%$ ). (Figura 28).

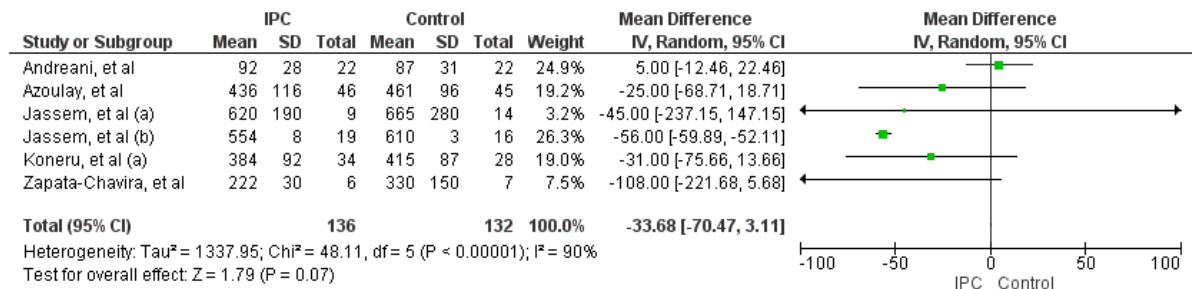
**Figura 28** - Gráfico de Floresta do tempo cirúrgico: Metanálise aplicando efeito fixo em quatro estudos (DM -13.35 min, IC 95%, -41.53 a 14.84;  $I^2 = 0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

2- Tempo de isquemia “fria” (minutos): Seis estudos envolvendo 268 pacientes (132 no grupo controle e 136 no grupo experimental) avaliaram a diferença entre o tempo de isquemia “fria” entre os dois grupos. Devido à alta heterogeneidade, a metanálise é considerada inadequada para este desfecho. (Figura 29).

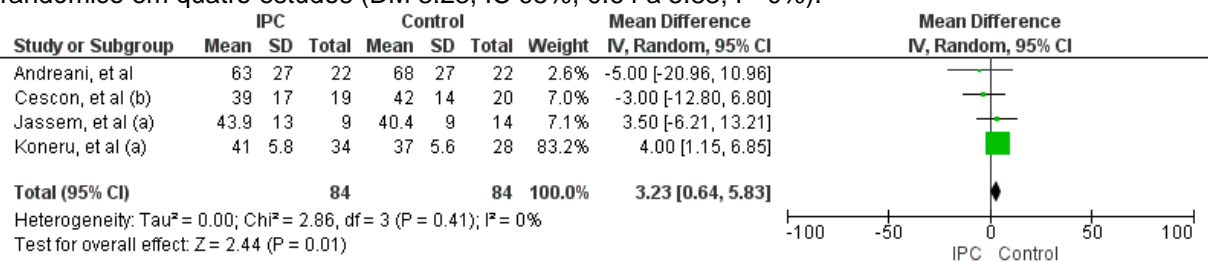
**Figura 29** - Gráfico de Floresta do tempo de isquemia “fria”: Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade ( $I^2$ : 90%).



Fonte: Elaborado pelo autor

3- Tempo de isquemia “quente” (minutos): Quatro estudos envolvendo 168 pacientes (84 em cada grupo) avaliaram a diferença entre o tempo de isquemia “quente” entre os dois grupos. O pré-condicionamento isquêmico não reduziu o tempo de isquemia “quente” (Diferença média de 3.23, IC 95%, 0.64 a 5.83;  $I^2=0\%$ ). (Figura 30).

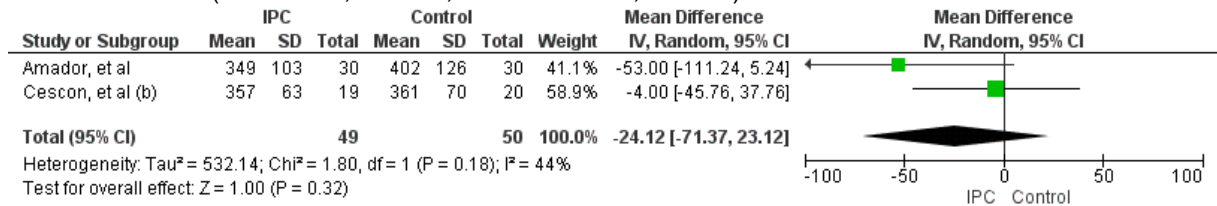
**Figura 30** - Gráfico de Floresta do tempo de isquemia “quente”: Metanálise aplicando efeito randômico em quatro estudos (DM 3.23, IC 95%, 0.64 a 5.83;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

4- Tempo total de isquemia (minutos): Dois estudos envolvendo 99 pacientes (50 pacientes no grupo controle e 49 pacientes no grupo experimental) avaliaram a diferença entre o tempo total de isquemia entre os dois grupos. O pré-condicionamento isquêmico não reduziu o tempo total de isquemia (Diferença Média de -24.12, IC 95%, -71.37 a 23.12;  $I^2=44\%$ ) (Figura 31).

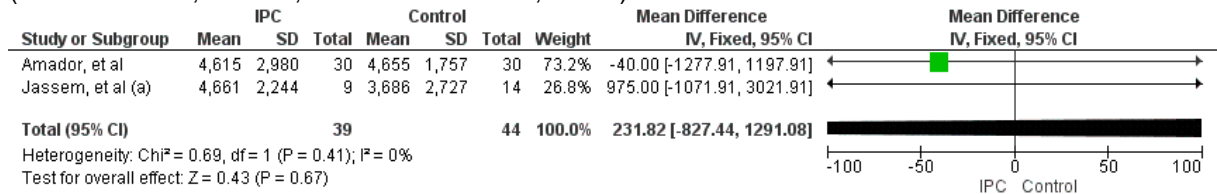
**Figura 31** - Gráfico de Floresta do tempo total de isquemia: Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos (DM -24.12, IC 95%, -71.37 a 23.12; I<sup>2</sup>=44%).



Fonte: Elaborado pelo autor

5- Perda de Sangue durante o procedimento (ml): Dois estudos envolvendo 83 pacientes (44 no grupo controle e 39 no grupo experimental) avaliaram o sangramento durante o procedimento cirúrgico nestes dois grupos. O pré-condicionamento isquêmico não reduziu o sangramento nos pacientes submetidos a ressecções hepáticas quando comparado ao grupo controle (Diferença Média de -231.82 ml, IC 95%, -827.44 a -1291.08, I<sup>2</sup>: 0%) (Figura 32).

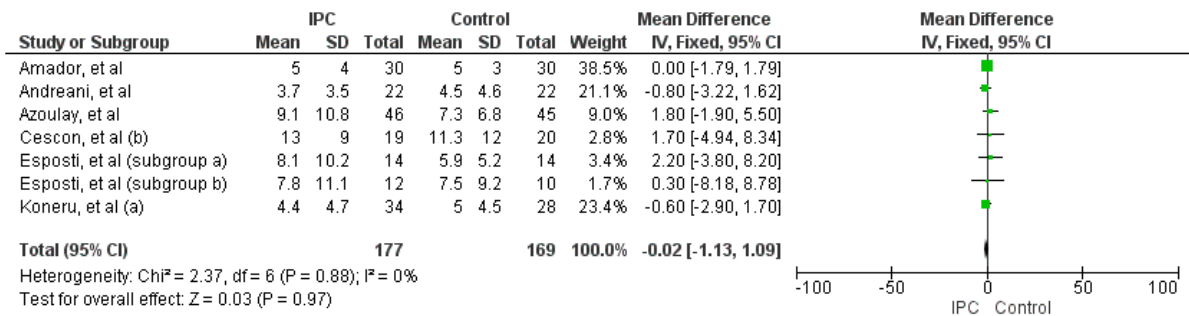
**Figura 32** - Gráfico de Floresta da perda de sangue: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (DM -231.82 ml, IC 95%, -827.44 a -1291.08, I<sup>2</sup>: 0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

6- Concentrados de hemácias transfundidos (unidades): Seis artigos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 346 pacientes (169 no grupo controle e 177 no grupo experimental) avaliaram a quantidade de concentrados de hemácias transfundidos em cada grupo. O pré-condicionamento hepático não modificou a quantidade de concentrados de hemácias transfundidas (Diferença Média de -0.02, IC 95%, -1.13 a 1.09, I<sup>2</sup>: 0%) (Figura 33).

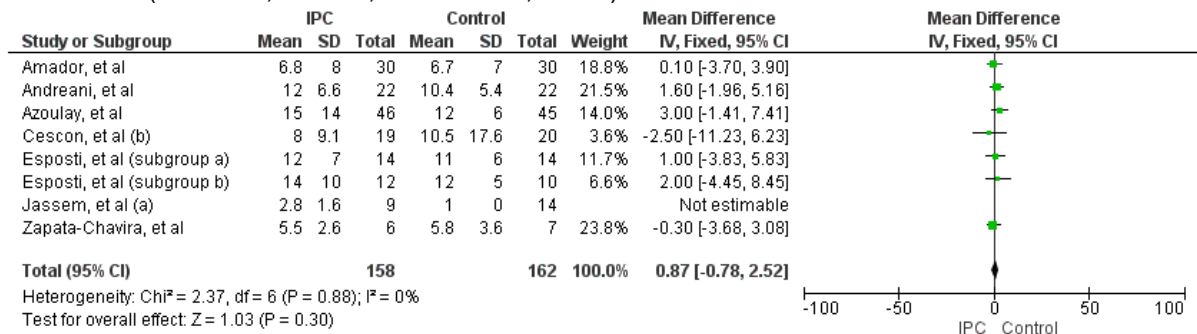
**Figura 33** - Gráfico de Floresta da quantidade de concentrados de hemácias transfundidos: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (DM -0.02, IC 95%, -1.13 a 1.09, I<sup>2</sup>: 0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

7- Tempo de permanência em UTI (dias): Sete estudos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 320 pacientes (162 no grupo controle e 158 no grupo experimental) avaliaram o tempo de internação em UTI em cada grupo. O pré-condicionamento não reduziu o tempo de permanência em leito de UTI (Diferença Média de -0.87, IC 95%, -0.78 a 2.52, I<sup>2</sup>: 0%) (Figura 34).

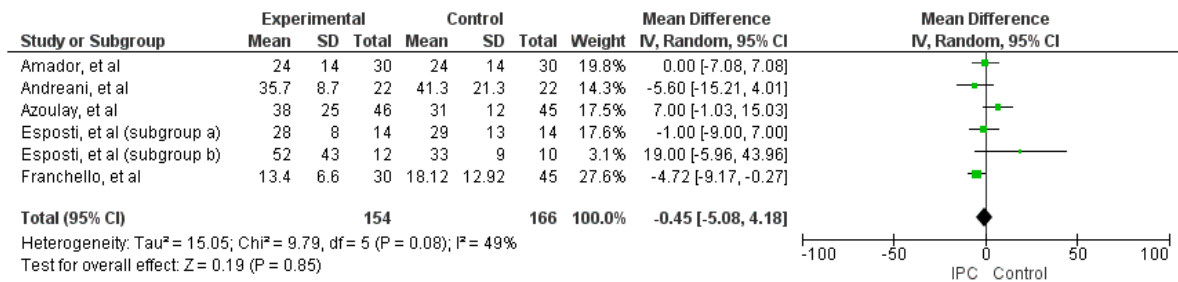
**Figura 34** - Gráfico de Floresta do Tempo de internação em UTI: Metanálise aplicando efeito fixo em sete estudos (DM -0.87, IC 95%, -0.78 a 2.52, I<sup>2</sup>: 0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

8- Tempo de internação hospitalar (dias): Cinco estudos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 320 pacientes (166 no grupo controle e 154 no grupo experimental) avaliaram o tempo de internação hospitalar nestes dois grupos. O pré-condicionamento não reduziu o tempo de internação hospitalar (Diferença Média de -0.45, IC 95%, -5.08 a 4.18, I<sup>2</sup>: 49%) (Figura 35).

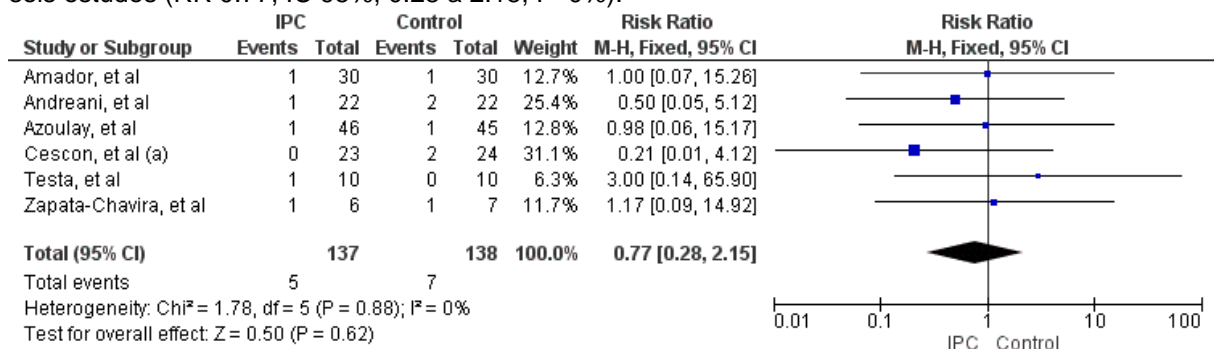
**Figura 35** - Gráfico de Floresta do Tempo de internação hospitalar: Metanálise aplicando efeito randômico em cinco estudos (DM -0.45, IC 95%, -5.08 a 4.18, I<sup>2</sup>: 49%).



Fonte: Elaborado pelo autor

9- Mortalidade no pós-operatório: Seis estudos envolvendo 275 pacientes (138 no grupo controle e 137 no grupo experimental) avaliaram a mortalidade no pós-operatório. Este desfecho não foi alterado com a realização do pré-condicionamento quando comparada ao grupo controle (Risco Relativo de 0.77, IC 95%, 0.28 a 2.15; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 36).

**Figura 36** - Gráfico de Floresta da mortalidade no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (RR 0.77, IC 95%, 0.28 a 2.15; I<sup>2</sup>=0%).

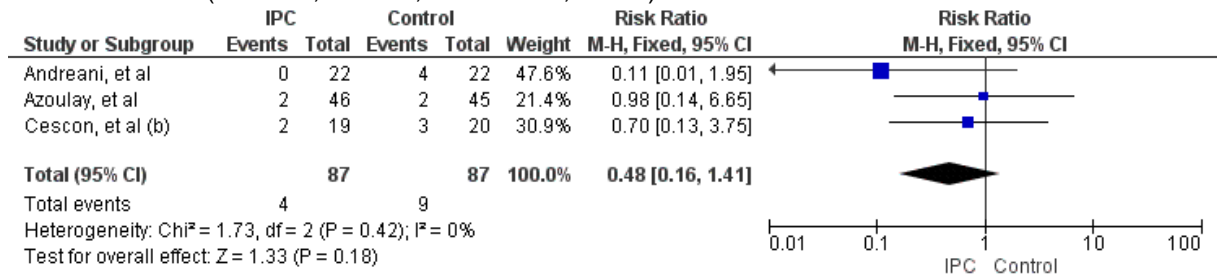


Fonte: Elaborado pelo autor

10- Mortalidade durante o seguimento: Três estudos envolvendo 174 pacientes (87 em cada grupo) avaliaram a mortalidade durante o seguimento. Este desfecho não foi alterado com a realização do pré-condicionamento quando comparada ao grupo controle (Risco Relativo de 0.48, IC 95%, 0.16 a 1.41; I<sup>2</sup>=0%). (Figura 37).



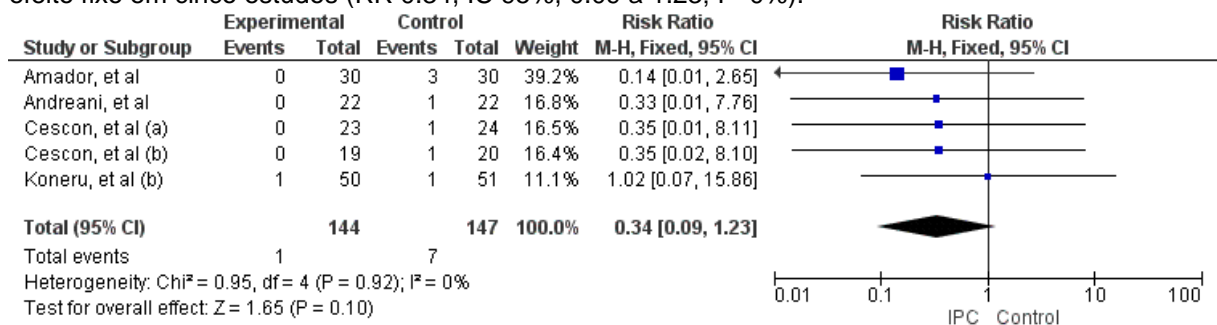
**Figura 37** - Gráfico de Floresta da mortalidade durante o seguimento: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.77, IC 95%, 0.28 a 2.15;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

11- Não funcionamento primário do enxerto: Cinco estudos envolvendo 291 pacientes (147 deles no grupo controle e 144 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo 0.34, IC 95%, 0.09 a 1.23;  $I^2=0\%$ ). (Figura 38).

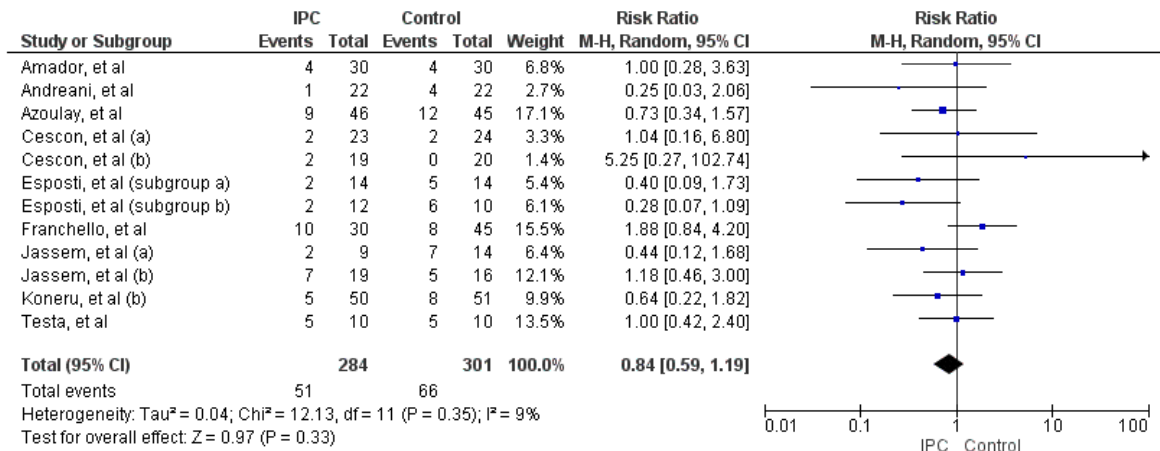
**Figura 38** - Gráfico de Floresta do não funcionamento primário do enxerto: Metanálise aplicando efeito fixo em cinco estudos (RR 0.34, IC 95%, 0.09 a 1.23;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

12- Rejeição do enxerto sensível ao tratamento com corticoide ou Insuficiência Hepática reversível: Onze estudos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 585 pacientes (301 no grupo controle e 284 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento isquêmico não reduz o risco de insuficiência hepática (Risco Relativo de 0.84, IC 95%, 0.59 a 1.19;  $I^2=9\%$ ). (Figura 39).

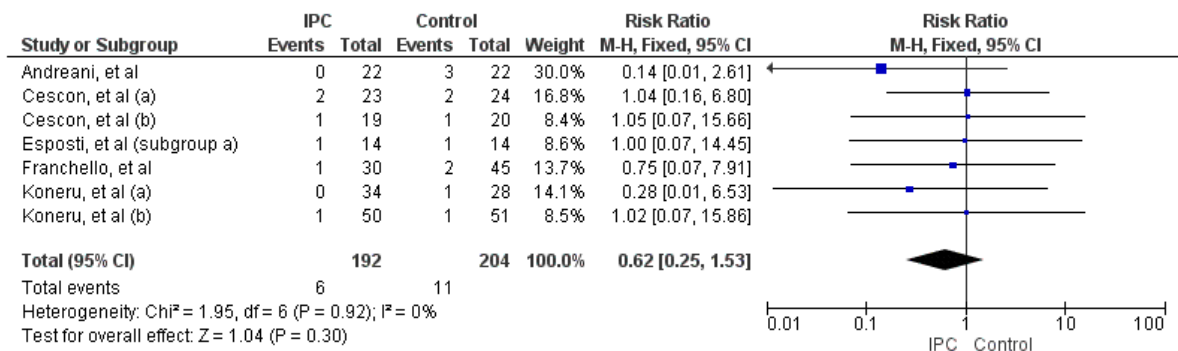
**Figura 39** - Gráfico de Floresta do risco de rejeição do enxerto sensível ao tratamento com corticoide ou insuficiência hepática reversível no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito randômico em nove estudos (RR 0.84, IC 95%, 0.59 a 1.19; I<sup>2</sup>=9%).



Fonte: Elaborado pelo autor

13- Retransplante: Sete estudos envolvendo 396 pacientes (204 deles no grupo controle e 192 no grupo controle) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (RR 0.62, IC 95%, 0.25 a 1.53; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 40).

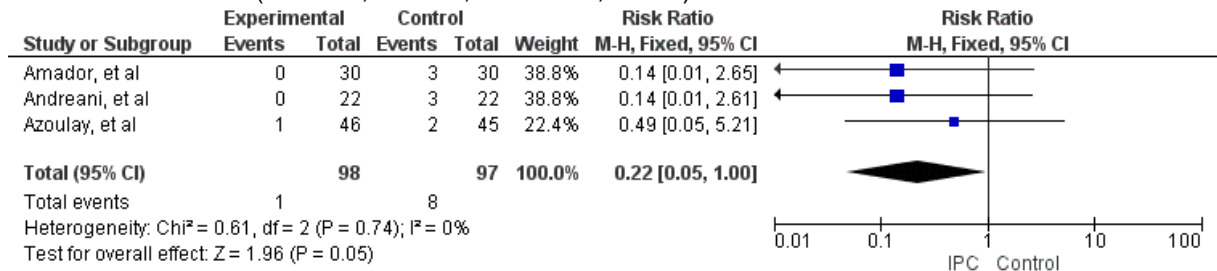
**Figura 40** - Gráfico de Floresta do risco de Retransplante: Metanálise aplicando efeito fixo em sete estudos (RR 0.62, IC 95%, 0.25 a 1.53; I<sup>2</sup>=0%).



Fonte: Elaborado pelo autor

14- Trombose da artéria hepática: Três estudos envolvendo 195 pacientes (97 deles no grupo controle e 98 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo de 0.22, IC 95%, 0.05 a 1.0; I<sup>2</sup>=0%) (Figura 41).

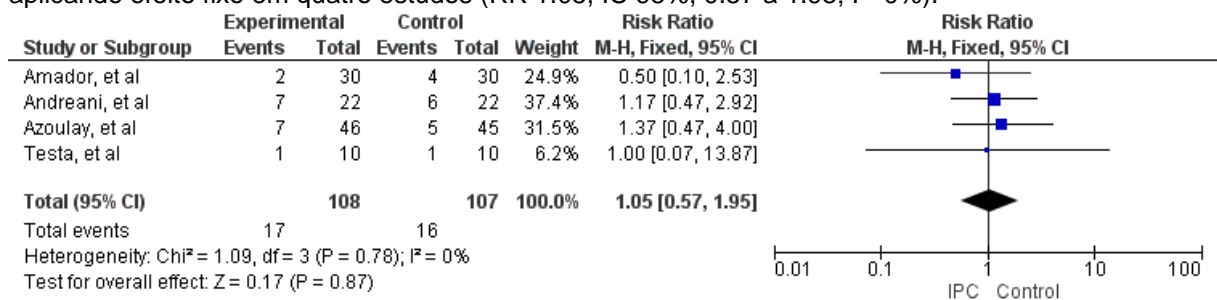
**Figura 41** - Gráfico de Floresta do risco de Trombose da artéria hepática: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (RR 0.22, IC 95%, 0.05 a 1.0;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

15- Complicações biliares: Quatro estudos envolvendo 215 pacientes (107 no grupo controle e 108 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduz o risco desta complicação (Risco Relativo 1.05, IC 95%, 0.57 a 1.95;  $I^2=0\%$ ) (Figura 42).

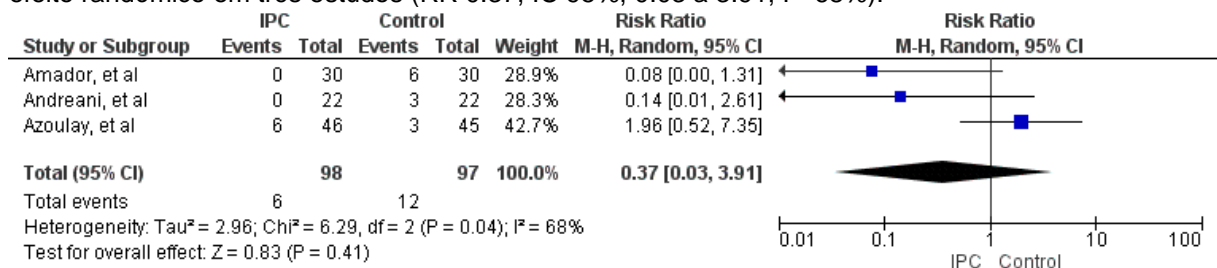
**Figura 42** - Gráfico de Floresta do risco de complicações biliares no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito fixo em quatro estudos (RR 1.05, IC 95%, 0.57 a 1.95;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

16- Hemoperitônio: Três estudos envolvendo 195 pacientes (97 deles no grupo controle e 98 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não reduziu o risco desta complicação (Risco Relativo 0.37, IC 95%, 0.03 a 3.91;  $I^2=68\%$ ) (Figura 43).

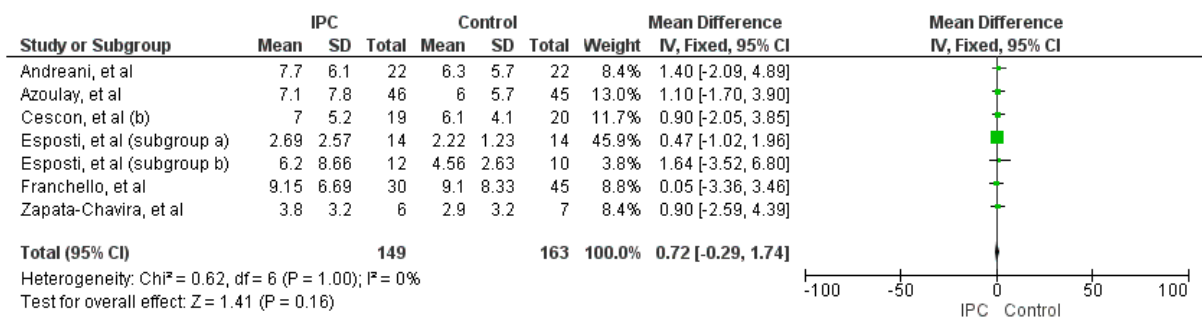
**Figura 43** - Gráfico de Floresta do risco de Hemoperitônio no pós-operatório: Metanálise aplicando efeito randômico em três estudos (RR 0.37, IC 95%, 0.03 a 3.91;  $I^2=68\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

17- Pico da dosagem da bilirrubina: Seis estudos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 312 pacientes (149 deles no grupo controle e 163 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não alterou este desfecho (Diferença Média de 0.72, IC 95%, -0.29 a 1.74;  $I^2=0\%$ ) (Figura 44).

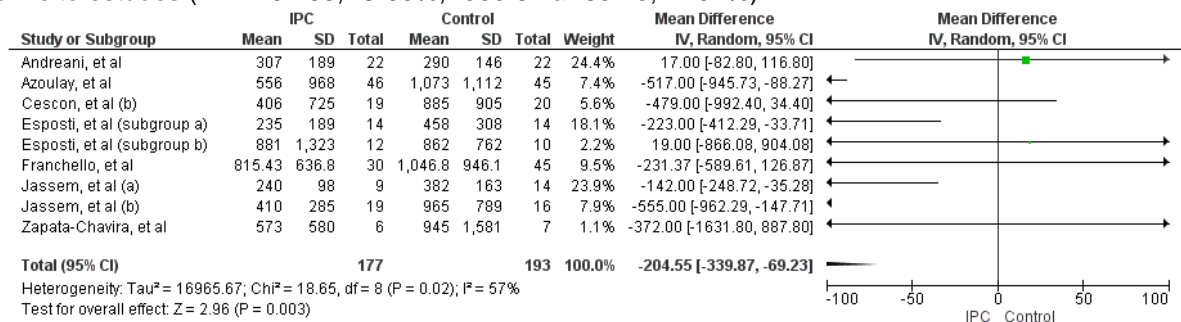
**Figura 44** - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da bilirrubina: Metanálise aplicando efeito fixo em seis estudos (DM 0.72, IC 95%, -0.29 a 1.74;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

18- Pico da dosagem da aspartato aminotransferase (AST): Oito estudos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 370 pacientes (177 deles no grupo controle e 193 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento reduziu o pico da AST no pós-operatório (Diferença Média de -204.55, IC 95%, -339.87 a -69.23;  $I^2=57\%$ ). (Figura 45).

**Figura 45** - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da AST: Metanálise aplicando efeito randômico em oito estudos (DM -204.55, IC 95%, -339.87 a -69.23;  $I^2=57\%$ ).

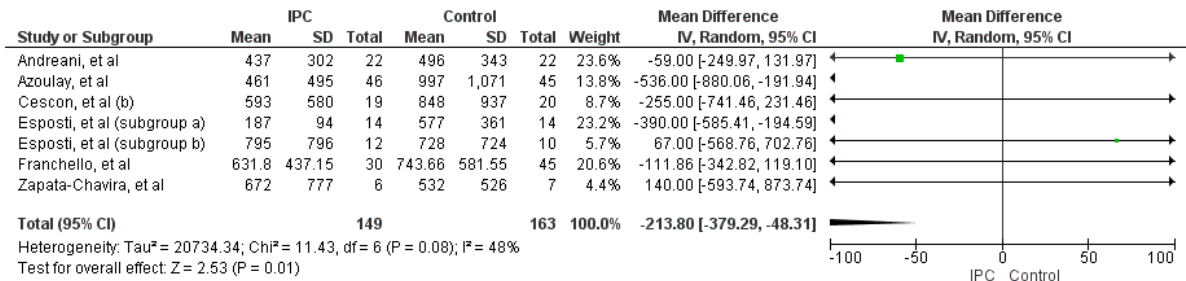


Fonte: Elaborado pelo autor

19- Pico da dosagem da alanina aminotransferase (ALT): Seis estudos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 312 pacientes (149 deles no grupo controle e 163 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-

condicionamento reduziu o pico de ALT no pós-operatório (Diferença Média de -213.80, IC 95%, -379.29 a -48.31;  $I^2=48\%$ ). (Figura 46).

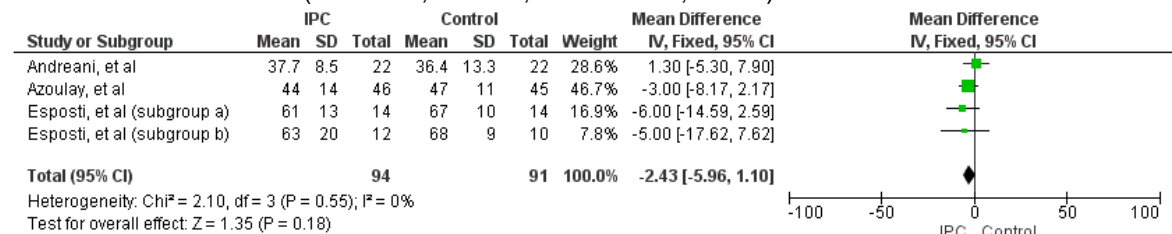
**Figura 46** - Gráfico de Floresta do pico da dosagem da ALT: Metanálise aplicando efeito randômico em seis estudos (DM -213.80, IC 95%, -379.29 a -48.31;  $I^2=48\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

20- Pico da dosagem do tempo de Protrombina (TP): Três estudos (um deles com dois subgrupos) envolvendo 185 pacientes (91 deles no grupo controle e 94 no grupo experimental) avaliaram este desfecho no pós-operatório. O pré-condicionamento não alterou esse desfecho (Diferença Média de -2.43, IC 95%, -5.96 a 1.10;  $I^2=0\%$ ) (Figura 47).

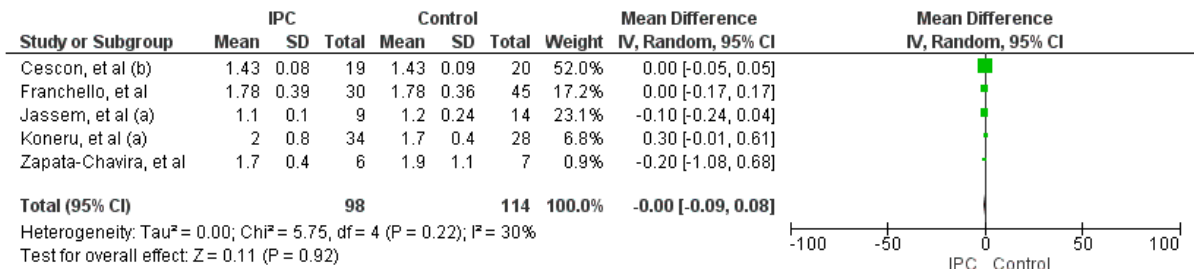
**Figura 47** - Gráfico de Floresta do pico da dosagem do tempo de protrombina: Metanálise aplicando efeito fixo em três estudos (DM -2.43, IC 95%, -5.96 a 1.10;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

21- Pico da dosagem do INR: Cinco estudos envolvendo 222 pacientes (114 deles no grupo controle e 98 no grupo experimental) avaliaram este desfecho. O pré-condicionamento não alterou esse desfecho (Diferença Média 0.00, IC 95%, -0.09 a 0.08;  $I^2=30\%$ ) (Figura 48).

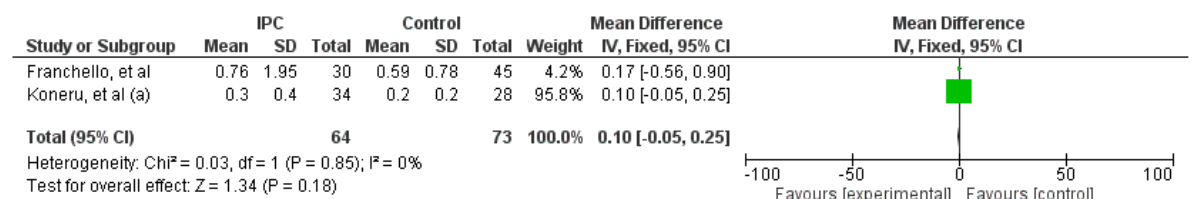
**Figura 48** - Gráfico de Floresta do pico do INR: Metanálise aplicando efeito randômico em cinco estudos (DM 0.00, IC 95%, -0.09 a 0.08;  $I^2=30\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

22- Apoptose: Dois estudos envolvendo 137 pacientes (73 deles no grupo controle e 64 no grupo experimental) avaliaram de maneira comparável o índice de apoptose. O pré-condicionamento não alterou esse desfecho (Diferença Média 0.10, IC 95%, -0.05 a 0.25;  $I^2=0\%$ ) (Figura 49).

**Figura 49** - Gráfico de Floresta do índice de apoptose: Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (DM 0.10, IC 95%, -0.05 a 0.25;  $I^2=0\%$ ).



Fonte: Elaborado pelo autor

## 5 DISCUSSÃO

Grande parte dos artigos selecionados foi motivada pelo potencial efeito benéfico do pré-condicionamento isquêmico na redução dos efeitos negativos da isquemia/reperfusão, considerando que este procedimento é bastante simples, aplicável à prática clínica diária, de fácil execução e não depende de recursos financeiros.

De um modo geral, podemos observar que alguns desfechos apresentaram uma resposta positiva com a aplicação do PCI, entretanto, na prática parece haver pouca diferença no que diz respeito à evolução global dos pacientes. Além disso, os estudos sobre este tema apresentaram resultados bastante divergentes e, por vezes, conflituosos, o que impediu a metanálise de desfechos importantes e que,

certamente, trouxe prejuízos para uma avaliação e conclusão mais claras sobre a utilização dessa tática cirúrgica como rotina.

A maioria dos estudos padronizou o PCI como dez minutos de isquemia, seguidos por dez minutos de reperfusão, tanto para hepatectomias quanto para os transplantes hepáticos. Entretanto, três artigos relacionados à cirurgia hepática e cinco relacionados ao transplante hepático utilizaram tempos diferentes. Essa falta de padronização pode ser responsável por gerar alguns resultados divergentes.

Em relação à aplicação do PCI na cirurgia hepática, é interessante observar que esta abordagem não traz danos aos pacientes e é bem tolerada. Além disso, também não altera o tempo operatório. Portanto, considerando também que esta é uma técnica de fácil execução e que não necessita de recursos financeiros, sua aplicação é viável na prática clínica.

As metanálises realizadas mostraram também que a utilização deste passo cirúrgico reduz a perda sanguínea no intra-operatório, a necessidade de transfusão de hemoderivados e o risco de formação de ascite no pós-operatório.

Esses desfechos merecem destaque e podem ser considerados como clinicamente importantes. Sabemos a transfusão de hemoderivados traz riscos como transmissão de doenças infecciosas, reações não hemolíticas febris, reações hemolíticas febris, sobrecarga circulatória associada à transfusão, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, reações alérgicas, alteração da afinidade pelo oxigênio, púrpura pós transfusão, entre tantos outros, de tal forma que a redução do sangramento intra-operatório e da necessidade de transfusão de hemoderivados é um ponto importante para tentar alcançar melhores resultados no pós-operatório desses pacientes. A ascite por sua vez, pode contribuir para insuficiência renal aguda associada à retenção de líquidos pelos rins, pode trazer desconforto abdominal e respiratório pelo aumento do volume abdominal, pode evoluir com peritonite bacteriana espontânea ou associada a punções da cavidade abdominal, entre outras complicações associadas. Assim, a redução do risco de ascite no pós-operatório também é um ponto importante para proporcionar melhores resultados aos pacientes submetidos a ressecções hepáticas, principalmente para os pacientes cirróticos que possuem um risco maior de desenvolver essa complicação e que são mais sensíveis às suas consequências.

Por outro lado, é necessário destacar que diversos desfechos clínicos extremamente importantes à avaliação prática dos efeitos do PCI na evolução pós-

operatória dos pacientes não puderam ter sua metanálise realizada devido à heterogeneidade elevada. É o caso do tempo de internação hospitalar, do tempo de permanência em UTI, dos níveis séricos de bilirrubina, AST, ALT e do tempo de protrombina no pós-operatório e do índice de apoptose.

Outra observação interessante feita por meio da análise descritiva dos estudos é que, aparentemente, o PCI produz melhores resultados em dois grupos: pacientes mais jovens (até 70 anos) e pacientes com fígado esteatótico/cirrótico. Além disso, parece que tempos de isquemia muito prolongados fazem com que o PCI perca progressivamente seu efeito protetor.

Assim, considerando que o PCI parece ter algum efeito benéfico para aqueles pacientes submetidos a hepatectomias (ainda que aparentemente não tão expressivo na prática) e que este passo cirúrgico não traz danos ao paciente, consideramos que a aplicação do PCI é aceitável e que pode ser utilizada na prática clínica com algum benefício (principalmente para determinados grupos), embora não haja evidências suficientes para que seja fortemente recomendado seu uso como rotina.

Já em relação à aplicação do PCI no transplante hepático, observamos que esta prática também é bem tolerada pelos doadores e não apresentou evidências de danos ou prejuízos ao procedimento como um todo. Assim, a aplicação do PCI é viável na prática clínica do transplante hepático.

Assim como no caso anterior, a utilização do PCI não alterou o tempo total do procedimento cirúrgico, nem o tempo de isquemia quente ou o tempo total de isquemia.

Em relação à perda sanguínea e à necessidade de transfusão de hemoderivados, as metanálises mostraram comportamento semelhante nos dois grupos, de modo que o PCI não alterou esse desfecho.

Os tempos de internação hospitalar e de permanência em leito de UTI também não tiveram modificação significativa com o uso do PCI, como também outros desfechos clínicos importantes, como a mortalidade (no pós-operatório imediato e durante o seguimento), o mau funcionamento inicial do enxerto, a rejeição do enxerto, o retransplante, e outras complicações pós-operatórias.

Por fim, o PCI foi capaz de produzir uma redução significativamente estatística do risco de trombose da artéria hepática, que foi menor no grupo



intervenção, e nos níveis séricos de AST e ALT no pós-operatório, que também foram menores naqueles pacientes do grupo intervenção.

Esses desfechos merecem destaque uma vez que a trombose da artéria hepática está diretamente relacionada com o índice de retransplante e associada ao aumento da morbidade pós-operatória dos pacientes, e que os níveis séricos elevados de AST e ALT são utilizados como preditores de mau funcionamento do enxerto/insuficiência hepática e até mesmo rejeição aguda do enxerto. Apesar disso, quando avaliamos diretamente estes desfechos (índice de retransplante, mau funcionamento do enxerto/insuficiência hepática pós-operatória e rejeição aguda do enxerto) não observamos diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Portanto, o PCI aplicado ao transplante hepático também pode ser utilizado na prática clínica, uma vez que não demonstrou trazer danos ao paciente e ao processo como um todo, e também pode trazer algum benefício, sendo o mais importante a redução do risco de trombose da artéria hepática no pós-transplante. Porém, neste caso, há muito menos evidências de que haja, de fato, um efeito protetor capaz de alterar significativamente a evolução clínica dos pacientes e que estimule sua prática como rotina.

## **6 CONCLUSÃO**

Concluimos, portanto, que a técnica do PCI é aplicável na prática clínica, tanto para pacientes submetidos a hepatectomias quanto para pacientes submetidos a transplantes hepáticos, trazendo alguns benefícios. Porém, não encontramos evidências suficientes para recomendar sua utilização como rotina.

Considerando a grande heterogeneidade observada, concluimos também que ainda é necessária a realização de novos ensaios clínicos randomizados realizados com rigor técnico/científico e com padronização adequada da técnica.

## REFERÊNCIAS

- AMADOR, A. *et al.* Ischemic pre-conditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial. **Am. J. Transplant.**, v. 7, n. 9, p. 2180-2189, 2007.
- ANDRENI, P. *et al.* Ischaemic preconditioning of the graft in adult living related right lobe liver transplantation: impact on ischaemia–reperfusion injury and clinical relevance. **HBP.**, v. 12, n.7, p. 439–446, 2010.
- ARKADOPOULOS, N. *et al.* Ischemic preconditioning confers antiapoptotic protection during major hepatectomies performed under combined inflow and outflow exclusion of the liver. a randomized clinical trial. **World. J. Surg.**, v. 33, p. 1909-1915, 2009.
- AZOULAY, D. *et al.* Effects of 10 Minutes of ischemic preconditioning of the cadaveric liver on the graft's preservation and function the ying and the yang. **Ann. Surg.**, v. 242, n. 1, p. 133-139, 2005.
- AZOULAY, D. *et al.* Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study. **J. Am. Coll. Surg.**, v. 202, n. 2, p. 203-211, 2006.
- CAMERON, J. L. and SANDONE, C. **Atlas of gastrointestinal surgery.** PMPH-USA, 2007, p. 135.
- CESCON, M. *et al.* Effect of ischemic preconditioning in whole liver transplantation from deceased donors. a pilot study. **Liver Transpl.**, v. 12, n.4, p. 628-635, 2006.
- CESCON, M. *et al.* Variable activation of phosphoinositide 3-kinase influences the response of liver grafts to ischemic preconditioning. **J. Hepatol.**, v. 50, n.5, p. 937-947, 2009.
- CHOUKÈR, A. *et al.* Alpha-gluthathione S-transferase as an early marker of hepatic ischemia/reperfusion injury after liver resection. **World J. Surg.**, v. 29, n. 4, p. 528-534 2005a.
- CHOUKÈR, A. *et al.* Beneficial effects of ischemic preconditioning in patients undergoing hepatectomy. The role of neutrophils. **Arch. Surg.**, v.140, n. 2, p.129-136, 2005b.
- CHOUKÈR, A. *et al.* Effects of pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial. **Br. J. Anaesth.**, v. 93, n. 2, p. 204-211, 2004.
- CHU, M. J. J. *et al.* Impact of ischemic preconditioning on outcome in clinical liver surgery: a systematic review. **BioMed. Res. Int.**, v. 2015, p. 1-14, 2015.

CLAVIEN, P. *et al.* A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. **Ann. Surg.**, v. 238, n. 6, p. 843-850, 2003.

CLAVIEN, P. *et al.* Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. **Ann. Surg.**, v. 232, n. 2, p. 155-152, 2000.

COCHRANE METHODS. An introduction to risk of bias. March, 2021.

COCHRANE METHODS. Risk of bias 2: cochrane review group - starter pack. January, 2022.

COTHREN, C. C. and MOORE, E. E. Hepatic Trauma. **Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.**, v. 34, p. 339-54, 2008.

DOMART, M. *et al.* Concurrent induction of necrosis, apoptosis, and autophagy in ischemic preconditioned human livers formerly treated by chemotherapy. **J. Hepitol.**, v. 51, n.5, p. 881-889, 2009.

ELTZSCHIG, H. K. and ECKLE, T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. **Nat. Med.**, v. 17, n. 11, p. 1391-1401, 2011.

ESPOSTI, D. D. *et al.* Ischemic preconditioning induces autophagy and limits necrosis in human recipients of fatty liver grafts, decreasing the incidence of rejection episodes. **Cell Death Dis.**, v. 2, n. 1, p. e111, 2011.

FERREIRA, C. T. *et al.* Liver transplantation. **J. Pediatr.**, p. S198-S208, 2000.

FRANCHELLO, A. *et al.* Ischemic preconditioning (IP) of the liver as a safe and protective technique against ischemia/reperfusion injury (IRI). **Am. J. Transplant.**, v. 9, n. 7, p. 1629-39, 2009.

HAHN, O. *et al.* The effect of ischemic preconditioning on redox status during liver resections—randomized controlled trial. **J. Surg. Oncol.**, v. 104, p. 647-653, 2011.

HEIZMANN, O. *et al.* Ischemic preconditioning improves postoperative outcome after liver resections: a randomized controlled study. **Eur. J. Med. Res.**, v. 13, p. 79-86, 2008.

HEIZMANN, O. *et al.* Ischemic preconditioning-induced hyperperfusion correlates with hepatoprotection after liver resection. **World. J. Gastroenterol.**, v. 16, n. 15, 1871-1878, 2010.

JASSEM, W. *et al.* Effect of ischemic preconditioning on the genomic response to reperfusion injury in deceased donor liver transplantation. **Liver. Transpl.**, v. 15, n. 12, p. 150-165, 2009.

JASSEM, W. *et al.* Ischemic preconditioning of cadaver donor livers protects allografts following transplantation. **Transpl.**, v. 81, n. 2, p.169-174, 2006.

JUNG, K. W. *et al.* Effect of remote ischemic preconditioning conducted in living liver donors on postoperative liver function in donors and recipients following liver transplantation: a randomized clinical trial. **Ann. Surg.**, v. 271, n. 4, p. 646-653, 2019.

KONERU, B. *et al.* Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy. **Liver. Transpl.**, v. 11, n. 2, p. 196-202, 2005.

KONERU, B. *et al.* The ischemic preconditioning paradox in deceased donor liver transplantation—evidence from a prospective randomized single blind clinical trial. **Am. J. Transplant**, v. 7, n. 12, p. 2788-2796, 2007.

LI, S. Q. *et al.* Ischemic preconditioning protects liver from hepatectomy under hepatic inflow occlusion for hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. **World J Gastroenterol.**, v.10, n. 17, p. 2580-2584, 2004.

LIU, X. *et al.* Effect of remote ischemic preconditioning in patients undergoing hepatectomy with portal triad clamping: a randomized controlled trial. **Anesth. Analg.**, v. 129, n. 6, p. 1742-1748, 2019.

MIRANDA, L. E. C. *et al.* As bases experimentais da lesão por isquemia e reperfusão do fígado: revisão. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 3-12, 2004.

MONTALVO-JAVE, E. E. *et al.* Role of Ischemic Preconditioning in Liver Surgery and Hepatic Transplantation. **J. Gastrointest. Surg.**, v. 13, n. 11, p. 2074-2083, 2009.

NETO, F. A. *et al.* Estudo das alterações oxidativas, da capacidade antioxidante total e do óxido nítrico, em ratos submetidos à isquemia e reperfusão de membros posteriores. **Acta. Cir. Bras.**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 134-139, 2005.

NUZZO, G. *et al.* Pedicle clamping with ischemic preconditioning in liver resection. **Liver Transpl.**, v. 10, n. 2, p. S53-S57, 2004.

PETROWSKY, H. *et al.* A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. **Ann. Surg.**, v. 244, n. 6, 2006.

RAKIĆ, M. *et al.* Comparison of hepatoprotective effect from ischemia-reperfusion injury of remote ischemic preconditioning of the liver vs local ischemic preconditioning of the liver during human liver resections. **Int. J. Surg.**, p. 248-253, 2018.

RODRÍGUEZ, A. *et al.* Hepatic cytoprotective effect of ischemic and anesthetic preconditioning before liver resection when using intermittent vascular inflow occlusion: a randomized clinical trial. **Surgery.**, v. 157, n. 2, p. 249-259, 2015.

SILVA JR, O. C. *et al.* Basics aspects of the ischemia reperfusion injury and of the ischemic preconditioning. **Acta. Cir. Bras.**, v. 17, p. 96-100, 2002.

SMYRNIOTIS, V. *et al.* Ischemic preconditioning versus intermittent vascular occlusion in liver resections performed under selective vascular exclusion: a prospective randomized study. **Am. J. Surg.**, v. 192, n. 5, p. 669-674, 2006.

TESTA, G. *et al.* Unilateral ischemic preconditioning and heterologous preconditioning in living donor liver transplantation. **Clin. Transpl.**, v. 24, n. 3, p. 34-340, 2010.

YE, B. *et al.* ARTICLE Ischemic preconditioning provides noadditive clinical value in liver resection of cirrhotic and non-cirrhotic patients under portal triad clamping: A prospective randomized controlled trial. **Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.**, v. 38, n. 4, p. 467-474, 2014.

ZAPATA-CHAVIRA, H. A. *et al.* Is ischemic preconditioning a useful therapeutic strategy in liver transplantation? Results from the first pilot study in Mexico. **Arch. Med. Res.**, v. 46, n. 4, p. 296-302, 2015.

## ANEXO I



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JULIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 3880.1600/3880.1609

E-mail secretaria: cep@fmb.unesp.br; graziele.nogueira@unesp.br

Endereço: Chácara Butignoli s/n - Rubião Júnior - Botucatu - SP

CEP: 13618-970



Registrado no CONEP em 30/04/1997

Ofício nº 043/2019 – CEP-FMB-UNESP

Botucatu, 27 de agosto de 2019.

Prezado Senhor

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: **"Avaliação do pré-condicionamento tecidual para redução dos efeitos da isquemia/reperfusão na cirurgia hepática e no transplante hepático. Revisão sistemática com metanálise."**, que será conduzido pelo pesquisador Glauber Correia de Oliveira, sob sua orientação, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão sistemática de literatura, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016.

Situação: projeto de pesquisa dispensado de análise ética.

Atenciosamente,

  
**Profa. Associada Silvana Andréa Molina Lima**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP