

José Huygens Parente Garcia

Implantação do Transplante Ortotópico de Fígado Humano no Estado do Ceará

Tese submetida à Coordenação do Curso da Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes

Fortaleza
2002

José Huygens Parente Garcia

Implantação do Transplante Ortotópico de Fígado Humano no Estado do Ceará

Fortaleza, 20 de dezembro de 2002.

Prof. Dr. Manoel Odorico de Morais
(Orientador)

Prof. Dr. Cláudio Moura Lacerda

Prof. Dr. Aldo Ângelo Moreira Lima

Prof. Dra. Elisabete Amaral de Moraes

Prof. Dr. Antônio Lacerda Machado

À Regina, amada esposa, colega e companheira, sempre presente de maneira marcante em todos os momentos e em todas as decisões, quer estimulando ou envolvendo-se diretamente na escalada de todos os degraus da nossa vida.

Aos meus pais Huygens e Maria, pequenos agricultores da Região do Cariri, pela visão e abnegação de propiciar formação superior a todos os seus seis filhos, apesar das enormes dificuldades. Por manterem a capacidade, mesmo depois da sétima década, de sofrer, de torcer e de vibrar por cada pequeno sucesso dos seus filhos.

Às minhas filhas Denissa, Ticiane, Clarissa, Marília e Letícia, que apesar das briguinhas diárias entre si, mantêm e estimulam a união dentro do nosso lar.

AGRADECIMENTOS

“Metade da nossa alma é um bom amigo.”

Sto. Agostinho

Ao professor Manoel Odorico de Moraes, farmacologista clínico com personalidade de cirurgião, incentivador persistente do transplante experimental como base para formação da equipe médica e por acreditar na viabilidade do programa de transplante hepático clínico no Hospital Universitário Wálter Cantídio, o que para muitos era um sonho. Pela participação ativa no desenvolvimento desta tese e disponibilidade para as discussões, mesmo quando adentravam a madrugada.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia, não somente por ter me introduzido na pesquisa científica e pelas brilhantes idéias na elaboração dos projetos de pesquisa, mas também pelo caráter e sensibilidade que mostraram ser frutos de um grande coração, exemplo para minha vida.

Agradeço a minha filha, Denissa Ferreira Gomes Vasconcelos, estudante da Faculdade de Medicina da UFC, pelo auxílio imprescindível na formatação desta tese, principalmente na elaboração dos gráficos e tabelas.

Agradeço aos demais membros da equipe de transplante de fígado do Hospital Universitário Wálter Cantídio pelo envolvimento e empolgação com que participam das reuniões, das longas cirurgias que normalmente adentram a madrugada e no trato dos nossos pacientes, especialmente nas pessoas dos cirurgiões João Batista Marinho, Ivelise Brasil, Paulo Marcos Lopes, Paulo Everton Garcia Costa e Marcos Aurélio Pessoa Barros; dos clínicos Dirk Schreen e Cyntia Viana; dos anestesiólogos Cláudia Regina Fernandes, Maria Cláudia Façanha e Antônio Olavo Magalhães; e das enfermeiras Clébia Azevedo e Diana Negreiros.

Agradeço ao HEMOCE, especialmente à hemoterapeuta Dra. Luciana Maria de Barros Carlo e à hematologista Dra. Rosângela Albuquerque, pela ajuda na condução dos distúrbios da crase sanguínea.

Agradeço ao serviço de radiologia, especialmente aos Drs. Jesus Irajacy e Francisco José Magalhães, pela disponibilidade de realizar exames ultrasonográficos nos finais de semana.

Agradeço ao Laboratório do HUWC, representado pela Dra. Ana Luiza, pela valiosa colaboração no sentido de disponibilizar exames hematológicos em tempo muito curto durante todas as fases do transplante.

Agradeço ao serviço de fisioterapia do HUWC, representado pela Dra. Maria Flávia Amâncio Campos, sempre disponível em acompanhar diuturnamente os nossos pacientes.

Agradeço ao Prof. Dr. Cláudio Lacerda, Chefe do Serviço de Transplante de Fígado do Hospital Oswaldo Cruz da Universidade Estadual de Pernambuco, pela disponibilidade em discutir as intercorrências de nossos pacientes transplantados a qualquer hora e de transmitir a sua experiência com presteza.

Agradeço aos Prof. Dr. Sérgio Mies, chefe da equipe pioneira e com maior experiência em Transplante de Fígado da América Latina e ao Prof. Dr. Paulo Massarolo, pela maneira acolhedora com que nos receberam na Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Agradeço aos Drs. Luiz Grande, J. Fuster e J. Visa, cirurgiões da unidade de transplante de fígado do Hospital Clinic da Universidade de Barcelona, Espanha, pela gentileza com que nos receberam e principalmente por nos aprimorarem na técnica *piggyback*.

Agradeço ao Prof. Antônio Lacerda Machado, pioneiro do transplante renal no Norte-Nordeste e idealizador inicial do programa de transplante de fígado, pelo apoio e incentivo.

Agradeço ao Serviço de Transplante Renal do Hospital Universitário Wálter Cantídio, especialmente nas pessoas dos nefrologistas Cláudia Oliveira, Paula Fracineti, Regina Célia Garcia, Leila Camurça e João Batista Evangelista Júnior e ao serviço de enfermagem representado pela enfermeira Claudinete Fava pela ajuda no acompanhamento dos nossos pacientes.

Agradeço ao Prof. Antônio Borges Campos pela participação no transplante hepático experimental e pelo incentivo na formação do programa de transplante clínico.

Agradeço aos diretores do Hospital Universitário Cantídio, Eugênio Lincoln Maia, Terezinha do Menino Jesus e Jorge Luis Nobre, pelo apoio na implantação do programa de transplante de fígado.

Agradeço ao diretor da Faculdade de Medicina e ex-presidente da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Prof. Dr. Henry de Holanda Campos, pela luta constante em prol dos transplantes de órgãos no Brasil.

Agradeço à Central de Transplantes do Ceará, representada pela diretora Dra. Eliana Régia, pelo empenho no laborioso processo de captação de órgãos.

Agradeço ao magnífico reitor da Universidade Federal do Ceará, Prof. Roberto Cláudio Frota Bezerra, pelo entusiasmo e apoio na implantação do programa de transplante de fígado no estado.

"De tudo, ficaram apenas três coisas:
a certeza de que estamos sempre começando...
a certeza de que precisamos continuar...
a certeza de que seremos interrompidos antes de terminar..."

Fernando Pessoa

"A pior complicação do transplante de fígado é morrer sem receber o enxerto"

Henry Bismuth

RESUMO

Título: Implantação do Transplante de Fígado no Estado do Ceará

Tese de Doutorado

Autor: José Huygens Parente Garcia

Orientador: Manoel Odorico Moraes

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia
da Universidade Federal do Ceará

Fortaleza, 20 de dezembro de 2002

O transplante ortotópico de fígado é o único tratamento eficaz para as doenças hepáticas terminais. Até recentemente, o Estado do Ceará, com uma população estimada de 7 milhões de habitantes, não oferecia esta opção terapêutica. Há três anos foi iniciado um programa de transplante hepático experimental em suínos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará com a finalidade de reunir e treinar uma equipe multidisciplinar em torno de um projeto comum. Em 17 de maio de 2002, todo esse esforço foi coroado pela realização com sucesso do primeiro transplante de fígado do Ceará. Desde então, foram realizados 6 transplantes de fígado com preservação da veia cava, técnica conhecida pelo nome de *piggyback*. A idade média foi de 39,5 anos. Cinco pacientes eram do sexo masculino e um do sexo feminino. A etiologia da doença hepática foi cirrose pelo vírus C em 5 pacientes e doença de Wilson em uma paciente, que foi transplantada de urgência por falência hepática aguda. A média de transfusão foi de 2,6 concentrados de hemácias por paciente. O tempo de isquemia fria do enxerto foi em média de 7,5 horas e a permanência hospitalar média foi de 17 dias. Todos os pacientes foram extubados dentro das 6 primeiras horas pós-transplante. Cinco pacientes evoluíram com normalização das enzimas hepáticas e das bilirrubinas, bem como do tempo de protrombina representada pelo INR e receberam alta entre o 10^o e o 16^o dia de pós-operatório. Um paciente apresentou grande elevação de AST e ALT, caracterizando uma disfunção primária do enxerto, seguida por hemorragia digestiva alta e óbito no 8^o dia. Concluindo, o sucesso técnico dos transplantes de fígado realizados foi de 100%, sendo que a sobrevida inicial maior que 30 dias foi de 83,3%. Assim, pode-se considerar consolidada a etapa de implantação do programa de transplante de fígado no Estado do Ceará.

ABSTRACT

Title: Orthotopic Liver Transplantation in the State of Ceará
Author: José Huygens Parente Garcia
Supervisor: Manoel Odorico Moraes
Pos-Graduate Program of Pharmacology of the Federal University of Ceará
Fortaleza, december 20th 2002

The orthotopic liver transplantation is the only effective treatment for the end-stage liver diseases. The state of Ceará, with a population of about seven million inhabitants did not offer, until recently, this therapeutic modality. In 1999 an experimental liver transplantation program in pigs was initiated in the University Hospital of the Federal University of Ceará with the objective to group and train a multidisciplinary team in this procedure. On May 17th 2002, all these efforts were rewarded with the successful fulfillment of the first liver transplantation. Since then were realized six liver transplants with inferior caval vein preservation, a technical variant called *piggyback*. The patients average age was 39.5 years and five of the recipients were men. The etiology of the liver failure was virus C cirrhosis in five patients and Wilson's disease in one. This patient had a clinical presentation of acute hepatic failure and priority for transplantation. There were an average of 2.6 packed red blood cells per patient, the graft cold ischemia time was in average 7.5 hours and the mean hospitalization time 17 days. All patients were weaned from ventilation until six hours of post transplant. Five patients presented normalization of the hepatic transaminases and bilirrubins as well as the prothrombin time and left the hospital between the 10th and 16th day. One patient had an acute increased in hepatic enzymes, characterizing a primary graft dysfunction, and presented variceal and diffused bleeding, dying at the 8th post operative day. Concluding, there was a 100% technical success, and an initial survival (more than 30 days) of 83,3%. After these successful results, the liver transplant program was consolidated as a therapeutic option in the State of Ceará.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	p. 13
LISTA DE TABELAS	14
1 – INTRODUÇÃO	15
1.1. A história do transplante de fígado	15
1.2. Indicações gerais do transplante de fígado	17
1.3. Indicações específicas do transplante de fígado	19
1.4. Contra-indicações do transplante de fígado	21
1.5. Fatores que aumentam o risco do transplante	22
1.6. Lista de candidatos ao transplante de fígado	23
1.7. Técnicas de transplante de fígado com doador cadáver	23
1.8. Novas perspectivas para aumentar o número de transplantes	26
1.8.1. Doador vivo	26
1.8.2. Divisão do enxerto (<i>Split liver</i>)	27
1.9. Desenvolvimento do transplante de fígado no Brasil	28
1.10. Transplante de fígado experimental	30
1.11. Relevância e justificativa	33
2 - OBJETIVOS	36
3 - MATERIAIS	37
4 - MÉTODOS	40
4.1. Transplante hepático experimental	40
4.1.1. Anestesia	40
4.1.2. Técnica de transplante em suínos	41
4.2. Transplante hepático em humanos	42
4.2.1. Critérios de exclusão do doador	42
4.2.2. Seleção final do candidato para transplante	43
4.2.3. A Hepatectomia do doador	44
4.2.4. Preparo do enxerto	46
4.2.5. Anestesia em transplante de fígado	46
4.2.6. A hepatectomia do receptor pela técnica de <i>piggyback</i>	47
4.2.7. O implante do enxerto pela técnica de <i>piggyback</i>	48
4.2.8. Imunossupressão	49
4.2.9. Antibioticoprofilaxia	49
4.2.10. Transfusões	49
4.2.11. Ventilação assistida	49
4.2.12. Funcionamento do enxerto	50
4.2.13. Exames de controle pós-operatório	50
4.2.14. Critérios de alta hospitalar	50

4.2.15. Profilaxia para protozoários	50
4.2.16. Acompanhamento ambulatorial	50
4.3. Análise estatística	51
5 - RESULTADOS	52
5.1. Transplante experimental	52
5.2. Transplante clínico	52
5.2.1. Alterações enzimáticas no pós-operatório	62
6 - DISCUSSÃO	67
7 - CONCLUSÕES	79
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
9 - ANEXOS	98

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Método clássico com <i>bypass</i>	p. 25
FIGURA 2 -	Método <i>piggyback</i> . A) Hepatectomia do receptor com pinças ocluindo a veia porta e as veias hepáticas. B) Anastomose das veias hepáticas do receptor com a veia cava do doador.	25
FIGURA 3 -	Aparelho de anestesia com monitor	37
FIGURA 4 -	Afastador abdominal de tração	38
FIGURA 5 -	Pinça vascular com trava de segurança	38
FIGURA 6 -	Animal entubado e com monitorização durante um transplante experimental	40
FIGURA 7 -	Fígado suíno após perfusão e preparo dos vasos	41
FIGURA 8 -	Aorta, veia cava e veia mesentérica inferior dissecados durante a captação dos órgãos	45
FIGURA 9 -	Técnica do <i>piggyback</i> com exposição da veia cava e pinçamento da veia porta	56
FIGURA 10 -	Anastomoses da veia porta, artéria hepática e via biliar.	57
FIGURA 11 -	Colangiografia per-operatória	57
FIGURA 12 -	CPER com fistula biliar	59
FIGURA 13 -	Arteriografia evidenciando trombose da artéria hepática	60
FIGURA 14 -	TC evidenciando coleção sub-hepática	60
FIGURA 15 -	Anastomose entre o jejuno e a cápsula do pseudocisto biliar	61
FIGURA 16 -	Gráfico das alterações de AST no pós-operatório precoce	62
FIGURA 17 -	Gráfico das alterações de ALT no pós-operatório precoce	63
FIGURA 18 -	Gráfico das alterações de GGT no pós-operatório precoce	63
FIGURA 19 -	Gráfico das alterações da bilirrubina total no pós-operatório precoce	64
FIGURA 20 -	Gráfico das alterações dos níveis de fosfatase alcalina no pós-operatório precoce	65
FIGURA 21 -	Gráfico da evolução do INR no pós-operatório precoce	65
FIGURA 22 -	Gráfico da média dos níveis séricos das enzimas hepáticas dos 6 casos no pós-operatório	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Características dos pacientes transplantados comparando com outros centros	p. 53
TABELA 2 -	Comparação do método <i>piggyback</i> com outros centros	53
TABELA 3 -	Anatomia da artéria hepática do doador e do receptor	54
TABELA 4 -	Técnicas de reconstrução das variações anatômicas da artéria hepática	54
TABELA 5 -	Técnicas de reconstrução da drenagem venosa do enxerto	55
TABELA 6 -	Técnicas de revascularização arterial	55
TABELA 7 -	Quantidade e tipo de transfusões per-operatórias	56
TABELA 8 -	Complicações precoces do transplante hepático	58
TABELA 9 -	Complicações tardias do transplante hepático	58
TABELA 10 -	Mortalidade cirúrgica e comparação com outro centro	61

1 – INTRODUÇÃO

1.1. A História do Transplante de Fígado

A história do transplante de fígado teve início em 1955, quando Welch implantou um fígado heterotópico na pelve de um cão (WELCH, 1955). No ano seguinte, Cannon descreveu o primeiro transplante experimental ortotópico também em cão (CANNON, 1956). Porém, os primeiros cães transplantados não sobreviveram. Somente no final da década de 1950 houve relatos de sobrevivência no transplante hepático experimental (MOORE *et al.*, 1960). Entretanto, foram Starzl e colaboradores que, em 1963, realizaram o primeiro transplante de fígado em humanos (STARZL *et al.*, 1963). Nesse mesmo ano, três transplantes foram realizados por este grupo em Denver, Estados Unidos, com óbitos ocorrendo no per-operatório, no 7º e 22º dias de pós-operatório, respectivamente. As causas de óbito nestes primeiros casos estavam relacionadas a alterações da coagulação e a complicações infecciosas (STARZL *et al.*, 1963; MOORE *et al.*, 1964). O primeiro transplante com sobrevida prolongada foi realizado também por Starzl e colaboradores em 1967 na Universidade do Colorado em uma criança portadora de carcinoma hepatocelular (STARZL, 1996). Entre 1968 e 1980, este grupo fez aproximadamente um transplante por mês com mortalidade de um ano superior a 50% e sobrevida em cinco anos de somente 30% (STARZL *et al.*, 1982). No entanto, 30 (18%) dos primeiros 170 pacientes submetidos ao transplante de fígado na Universidade do Colorado sobreviveram por mais de 10 anos (STARZL, 1996). Desde então, os grupos de Starzl, inicialmente em Denver e depois em Pittsburgh, e os de Calne, em Cambridge, e Williams, em Londres, difundiram a aplicação clínica do transplante ortotópico de fígado.

No Brasil, os primeiros transplantes experimentais foram realizados em cães a partir de 1965, pelo grupo de Metabologia Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tendo a frente o professor Marcel Cerqueira Machado. No dia 05 de agosto de 1968, este grupo realizou o primeiro transplante de fígado do Brasil e da América do Sul em um paciente de 52 anos portador de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, que faleceu após 7 dias em decorrência de lesão hepática por preservação e rejeição aguda. Em 31 de maio de 1969, este mesmo grupo realizou o segundo transplante em um paciente de 41 anos com cirrose biliar e colangiocarcinoma. Este doente sobreviveu 18 dias, falecendo em consequência de coma hiperosmolar (D'Albuquerque *et al.*, 2001).

Em 01 de setembro de 1985, foi realizado pela equipe do professor Silvano Raia, o primeiro transplante de fígado do Brasil com sucesso a longo prazo no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Em 1988, essa mesma equipe realizou o primeiro transplante de fígado intervivos do mundo (Raia *et al.*, 1988).

Apesar dos contínuos avanços e dos excelentes resultados que se obtêm atualmente no transplante ortotópico de fígado, o procedimento continua sendo muito complexo, sobretudo quanto à técnica cirúrgica e ao manejo per-operatório, considerando-se atualmente um dos maiores desafios que podem ser enfrentados pelo cirurgião e pelo anestesiológico. Devido a esta complexidade, a grande maioria dos centros que desenvolveram com êxito um programa de transplante de fígado, passou por um período prévio de experimentação animal, para formar a equipe e treinar a técnica cirúrgica e anestésica (STARZL *et al.*, 1963; CALNE, 1983; BUSUTTIL *et al.*, 1986). O transplante experimental tem sido a base inicial para a formação de equipes de transplante, desenvolvimento de soluções de preservação e teste de novos fármacos imunossuppressores.

A partir de 1980, um grande número de centros de transplante iniciou suas atividades no mundo. Diversos fatores contribuíram para isto, incluindo avanços na técnica cirúrgica, na anestesiologia e no emprego de novos fármacos imunossuppressores. O desenvolvimento e a evolução no uso desses agentes imunossuppressores foi um passo crítico no crescimento do transplante de órgãos sólidos. Em experimentos animais e durante o início do desenvolvimento do transplante renal com doador cadáver, o uso combinado de prednisona e azatioprina facilitou o sucesso do transplante de rim por possibilitar uma imunossupressão mais adequada (STARZL *et al.*, 1982; KEEFFE, 2000). Nessa série foi observado que altas doses de corticosteróides por via endovenosa era efetiva em reverter episódios de rejeição celular aguda. Os resultados favoráveis do transplante renal contribuíram para a evolução inicial do transplante de fígado (KEEFE, 2001).

O fator mais importante para o sucesso atual do transplante de fígado tem sido atribuído à introdução de um novo agente imunossupressor, a ciclosporina, por Roy Calne (CALNE *et al.*, 1978; CALNE *et al.*, 1978; CALNE *et al.*, 1979). Inicialmente utilizada como droga isolada e mais tarde associada ao corticosteróide e azatioprina, constitui o esquema triplo de imunossupressão ainda hoje mundialmente aceito. Com este esquema, observou-se de imediato aumento da sobrevivência de um ano no transplante de fígado de 30 para mais de 70% (STARZL *et al.*, 1981; IWATSUKI *et al.*, 1988). O sucesso relatado do transplante de fígado no final da década de 70 e início da de 80, fez com que uma Conferência de Consenso do Instituto Nacional de Saúde, realizada em 1983, na cidade de Washington – EUA,

considerasse que o transplante de fígado não era mais experimental e recomendasse a sua aplicação na prática clínica (*National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement*, 1983). Essa reunião iniciou a era moderna do transplante de fígado, resultou na criação de vários centros nos Estados Unidos, na Europa e estimulou o reinício das atividades no Brasil.

Outro avanço no regime de imunossupressão foi a introdução do tacrolimus (FK 506), também inibidor da calcineurina, associado com sobrevida de um ano do enxerto e do paciente semelhante à da ciclosporina (STARZL *et al.*, 1989). Mais tarde, estudos controlados e multicêntricos comparando estes 2 agentes mostraram sobrevida semelhante, sendo que o tacrolimus estava associado com menos episódios de rejeição celular aguda ou resistente a corticosteróides (WIESNER, 1988).

A partir de 1987, foi introduzido na prática clínica a solução de preservação da Universidade de Wisconsin, também conhecida como solução de Belzer, que propiciou a preservação do fígado por 18 a 24 horas, permitindo que órgãos fossem captados em locais mais distantes (JAMIESON *et al.*, 1988; KALAYOGLU *et al.*, 1988).

Importantes avanços no manuseio metabólico e hemodinâmico pelos anesthesiologistas durante o trans-operatório e o controle mais adequado de hemorragia do leito hepático pelos cirurgiões, permitiram que até 30% dos transplantes de fígado fossem realizados sem transfusões (CACCIARELLI *et al.*, 1996). Modificações da técnica cirúrgica, incluindo desvio do sangue portal para a circulação sistêmica por meio de bombas extra-corpóreas e a técnica de preservação da veia cava, também conhecido por método *piggyback*, que foi idealizado por Calne e William e amplamente divulgado por Tzakis, permitiram melhor controle do paciente durante este complexo procedimento (CALNE & WILLIAM, 1968; TZAKIS *et al.*, 1989).

Todos esses fatos contribuíram para os excelentes resultados atuais do transplante de fígado, elevando a sobrevida do paciente para cerca de 90% em um ano (KEEFE, 2001).

1.2. Indicações Gerais de Transplante de Fígado

O objetivo do transplante de fígado é de prolongar e melhorar a qualidade de vida otimizando as fontes disponíveis. O número de candidatos potenciais para transplante hepático é muito superior ao número de doadores de órgãos. Por isto, a seleção destes candidatos é obrigatória. Considerando que os doadores são escassos, a seleção dos candidatos para transplante deve utilizar critérios rigorosos na tentativa de escolher receptores

com melhores possibilidades de sobrevida (SHOWSTACK *et al.*, 1999; GILBERT *et al.*, 1999).

Pacientes com doença hepática terminal devem ser alocados em lista de espera para transplante quando a expectativa de vida baseada na história natural da doença for menor que 90% em um ano, de acordo com o consenso da Sociedade Americana de Transplante e da Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (LUCEY *et al.*, 1997). O transplante de fígado está indicado para muitas causas de falência aguda e crônica do fígado. As mais comuns indicações em adultos são hepatite crônica pelo vírus C e cirrose alcoólica, e as mais comuns indicações de transplante em pacientes pediátricos são atresia de vias biliares e deficiência de alfa-1-antitripsina (REYES & MAZARIEGOS, 1999; KEEFFE, 2001). Outras indicações comuns em adultos incluem as hepatopatias crônicas colestáticas, como cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária, a hepatite auto-imune, a hepatite crônica por vírus B, as doenças metabólicas, como hemocromatose e doença de Wilson, a falência hepática aguda e o carcinoma hepatocelular.

Os critérios mínimos, independente de doença específica, são baseados na classificação de Child-Turcotte-Pugh (Anexo 1). Pacientes com cirrose hepática com 7 ou mais pontos (Child B ou C) devem ser transplantados. No entanto, independente dos escores de Child, pacientes cirróticos com complicações como hipertensão portal com mais de 2 episódios de hemorragia por varizes de esôfago ou com um simples episódio de peritonite bacteriana espontânea, devem ser listados para transplante (LUCEY *et al.*, 1997). Estas indicações são baseadas em trabalhos que mostram que a mortalidade em cirróticos com varizes sangrantes de esôfago é tão alta quanto 50% no primeiro episódio (BOYER, 1997). Além disso, a história de sangramento anterior implica em alto risco de recidiva, que é determinado pela severidade da doença hepática, tamanho das varizes e abuso de álcool. A taxa de ressangramento se situa em torno de 60% com mortalidade de 30% (DeFRANCHIS & PRIMIGNANI, 1992; GRACE & BHATTACHRYA, 1997). Estudos realizados na Universidade de Barcelona indicam que a sobrevida de um ano em pacientes que tiveram um simples episódio de PBE é de cerca de 38%.

Outras indicações específicas são prurido intratável, doença óssea progressiva e colangite bacteriana recorrente, encontradas principalmente em doenças hepáticas colestáticas. Encefalopatia severa ou recorrente, ascite refratária, fadiga e fraqueza crônica, desnutrição progressiva, desenvolvimento de síndrome hepato-renal e detecção de um pequeno carcinoma hepatocelular são também indicações bem aceitas para transplante (KEEFFE, 1995).

O quadro abaixo mostra as principais etiologias em 24.900 transplantes realizados nos Estados Unidos entre 1987 – 1998:

Doença hepática primária	Número	Porcentagem
Hepatite crônica C	5.155	20,7
Cirrose alcoólica	4.528	17,1
Álcool + Vírus C	1.106	4,4
Hepatite Crônica B	1.368	5,5
Cirrose criptogênica	2.719	10,9
Cirrose biliar primária	2.317	9,3
Colangite esclerosante primária	2.178	8,7
Hepatite auto-imune	1.194	4,8
Falência hepática aguda	1.555	6,2
Carcinoma hepatocelular	951	3,8
Doenças metabólicas	923	3,7
Outros	1.050	4,2
Desconhecido	126	0,5

Fonte: UNOS database 1987-1998; n=24.900 pacientes

1.3. Indicações Específicas de Transplante de Fígado

As colestases crônicas, incluindo cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e cirrose biliar secundária são indicações bem aceitas para transplante. Os fatores bilirrubina sérica maior do que 10 mg/dl, albumina sérica menor do que 2,8 g/dl, ascite, encefalopatia hepática, colangite esclerosante primária com infecção biliar recidivante, identificam os pacientes com probabilidade de sobrevida baixa, permitindo estabelecer o momento adequado do transplante. Pacientes com um ou mais desses fatores, devem ser colocados em lista para transplante (LUCHEY *et al.*, 1997).

As doenças hepáticas metabólicas resultam em acúmulo ou deposição de quantidades excessivas de determinados substratos que causam cirrose e subsequente falência hepática. O defeito pode ser nos hepatócitos, como encontrado na doença de Wilson. O fígado pode também ser afetado pela deposição de substratos secundários a uma maior absorção intestinal exógena, como encontrado na hemocromatose primária ou familiar.

A hemocromatose primária e a doença de Wilson são os protótipos das doenças metabólicas do fígado que podem ser tratadas por transplante (KHANNA *et al.*, 1999).

As neoplasias malignas primárias do fígado, carcinoma hepatocelular e carcinoma fibrolamelar, podem ter indicação de transplante nas fases iniciais e quando restritas ao fígado. O carcinoma hepatocelular (HCC) é uma das doenças malignas mais comuns do mundo, causando mais de 1 milhão de mortes por ano. Sem tratamento, o prognóstico é fatal com sobrevida média de 6 a 9 meses. A ressecção hepática parcial é geralmente aceita como o tratamento de escolha (FUSTER *et al.*, 1996; OTTO *et al.*, 1998; MAKUUCHI *et al.*, 1998). No entanto, por incidir principalmente em portadores de doença hepática crônica, o número de tumores ou a sua localização impossibilitam a ressecção em muitos casos. Hepatectomia total com transplante tem sido indicado para estes casos (KLINTMALM *et al.*, 1998; HEMMING *et al.*, 2001). O transplante oferece a vantagem de remoção radical mesmo em pacientes com doença multifocal ou cirrose. O transplante também remove a possibilidade de lesões metacrônicas se desenvolverem no fígado remanescente e restaura a função hepática normal. O fator limitante é o número reduzido de órgãos. Portanto, é recomendado indicar transplante somente em pacientes com HCC que tenham uma sobrevida semelhante aos transplantados com doença benigna. Quando critérios específicos são selecionados, incluindo tamanho e número de tumores, a taxa de recidiva pode ser reduzida para 10% em 4 anos com sobrevida de até 75% em 5 anos (MOLMENTI *et al.*, 1999). Os critérios aceitos universalmente para transplante no carcinoma hepatocelular são tumor único de até 5 cm e até 3 tumores desde que nenhum desses ultrapasse 3 cm e não haja invasão vascular ou doença extra-hepática.

A falência hepática aguda é uma afecção rara que geralmente leva a conseqüências devastadoras. É caracterizada por uma disfunção hepática aguda e severa, na ausência de doença hepática pré-existente, manifestando-se clinicamente com icterícia, encefalopatia e coagulopatia (SHAKIL *et al.*, 1999). As principais causas são hepatite viral, hepatite tóxico-medicamentosa, doença de Wilson e de causa indeterminada. O transplante de fígado representa o maior avanço no tratamento desses casos. A seleção dos pacientes que apresentarão alta mortalidade com tratamento conservador e que deverão ser submetidos ao transplante, está baseada em parâmetros clínicos e bioquímicos estabelecidos pelo King's College de Londres e pelo Hospital Paul-Brousse de Paris (Anexo 2).

A crescente disparidade entre o número de doadores cadavéricos e o número de pacientes esperando por transplante de fígado, tem causado elevação da mortalidade pré-transplante e realização de transplantes em pacientes muito graves (ANCELMO *et al.*, 2001).

Os pacientes devem se referendados precocemente para o transplante, antes que falências de outros órgãos ocorram, o que significativamente diminui a sobrevida e aumenta marcadamente os custos (KEEFE, 2001).

1.4. Contra-indicações ao transplante

Na medida em que os centros de transplantes vão adquirindo experiência, a lista de contra-indicações diminui progressivamente. No entanto, pacientes com patologias como a cirrose compensada sem complicações (Child-Turcotte-Pugh A), a soropositividade para HIV, a doença maligna extra-hepática, o colangiocarcinoma, a sepse não tratada e a doença cardiopulmonar avançada não devem ser referendados para transplante. O alcoolismo ativo ou o abuso de drogas tóxicas com período de abstinência menor que 6 meses, a deteriorização neuropsicológica relevante e circunstâncias sócio-familiares desfavoráveis, também são contra-indicações ao transplante. Algumas anormalidades anatômicas que impossibilitem o transplante, como trombose portal completa, assim como idade superior a 70 anos, antecedentes de neoplasia maligna extra-hepática há menos de 5 anos (exceto carcinoma basocelular de pele, tumor de cérebro e carcinoma *in situ* de colo de útero) e escassa possibilidade de seguir os controles e tratamentos necessários depois do transplante, também estão incluídas nas contra-indicações (KEEFE, 1995).

A trombose portal afeta de 3 a 14% dos pacientes candidatos ao transplante de fígado e era inicialmente considerada uma contra-indicação absoluta ou relativa, devido às dificuldades técnicas da revascularização e à alta percentagem de retrombose portal (ZAZKO *et al.*, 1985). Usualmente os pacientes são diagnosticados no pré-operatório por ultrasonografia com *doppler*. Entretanto, não é raro um achado inesperado durante o transplante, pelo longo tempo em lista de espera ou por falso negativo da ultrasonografia. A angiografia do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior com portografia pode ser útil para avaliação mais detalhada da extensão da trombose portal e para planejamento da técnica cirúrgica mais adequada (LOINAZ *et al.*, 2002). Atualmente, angiografia por ressonância magnética nuclear ou por tomografia computadorizada helicoidal são procedimentos alternativos e menos invasivos para avaliar a patência do sistema portal. Avanços na técnica cirúrgica permitiram que o fluxo da veia porta do receptor pudesse ser restaurado por tromboendovenectomia ou por enxertos vasculares.

Durante muitos anos, a presença de um trombo organizado na veia porta era indicação de implante de um conduto venoso. Na maioria das vezes, este conduto era a veia

Oilíaca externa do doador retirada durante o processo de captação de órgãos. Esta veia era utilizada como ponte entre a veia mesentérica superior do receptor e a veia porta do enxerto (LANGNAS *et al.*, 1992; SHAKED *et al.*, 1991; MORENO GONZALEZ *et al.*, 1993). Outros autores descreveram com sucesso a utilização da veia gástrica esquerda do receptor como alternativa para a reconstrução portal em uma criança com severa hipoplasia de veia porta (LACERDA *et al.*, 2002). Analisando 1546 transplantes de fígado realizados entre 1984 e 1999, Molmenti e colaboradores diagnosticaram 5,5% (85 casos) de trombose de veia porta, que foram tratados por tromboendovenectomia durante o transplante, ocorrendo somente 2,4% de retrombose de veia porta e com sobrevida do enxerto semelhante ao grupo que não apresentava esta complicação (MOLMENTI *et al.*, 2002). Outros autores em publicações recentes, mostraram que a tendência atual é tratar trombose de veia porta por tromboendovenectomia (ROBLES *et al.*, 1999; LOINAZ *et al.*, 2002).

1.5. Fatores que aumentam os riscos de transplante de fígado

Idade avançada

Apesar da idade acima de 60 anos ser fator associado com menor sobrevida, atualmente a maioria dos centros aceita pacientes com até 70 anos (LEVY *et al.*, 2001).

Falência renal

Pacientes referidos para o transplante ortotópico de fígado (TOF) podem apresentar vários graus e tipos de disfunção renal, incluindo síndrome hepato-renal (SHR). É importante distinguir entre SHR, falência renal aguda reversível, e falência renal crônica. Deteriorização transitória da função renal pode estar relacionada a eventos como peritonite bacteriana espontânea, hemorragia gastrointestinal ou com o uso de diuréticos, o que usualmente não é problema, a não ser quando complicada com o desenvolvimento de SHR. Falência renal crônica, secundária a doença renal intrínseca, não é contra-indicação para TOF, mas necessita consideração para transplante simultâneo de rim e fígado (AMMOR *et al.*, 2001).

Cirurgia hepática prévia

A cirurgia abdominal prévia traz dificuldades para o cirurgião devido a formação de aderências extensas com os vasos portais, necessitando de dissecação meticulosa e acarretando aumento de perda sanguínea e um longo tempo operatório. Tendo em vista estas considerações, pacientes com doença hepática crônica com hemorragia incontrolável devem ser tratados preferencialmente com shunt sistêmico transjugular e aqueles com estenoses

biliares por métodos endoscópicos ou radiológicos (SANYAL *et al.*, 1997; SILVA *et al.*, 2001).

1.6. Lista de candidatos ao transplante de fígado

Existe muita discussão em relação à priorização para o transplante de fígado. Os critérios podem ser por gravidade da doença ou unicamente por tempo em lista de espera. Diferente do transplante de rim, no transplante de fígado não há necessidade de realização de HLA (antígeno de histocompatibilidade) ou prova cruzada, sendo a escolha do receptor baseada exclusivamente na compatibilidade ABO e no peso do doador. O fator Rh também não é considerado. É aceito uma diferença de peso entre o doador e o receptor de até 20% para mais ou para menos. Nos Estados Unidos, a priorização é por gravidade, seguindo a estratificação UNOS (United Network for Organ Sparing), que é empregada para pacientes maiores de 18 anos (Anexo 3). Um outro modelo para doença hepática crônica terminal (*MELD*), recentemente em evidência por priorizar os pacientes mais graves, utiliza como parâmetros os níveis séricos de bilirrubina e creatinina, a razão internacional normalizada (INR) para o tempo de protrombina e a etiologia da doença hepática. Este modelo *MELD* estima o risco de mortalidade dentro de três meses e é usado para priorizar a alocação de órgãos por gravidade (KAMATH *et al.*, 2001).

No Brasil, seguindo as normas da Central Nacional de Transplantes que foram publicadas após uma ampla discussão com os grupos de transplante de fígado, a prioridade é por tempo de lista e compatibilidade ABO, com exceção dos seguintes casos que serão priorizados (urgência zero): falência hepática aguda, trombose de artéria hepática até o sétimo dia de transplante e disfunção primária do enxerto diagnosticada até o sétimo dia de transplante.

1.7. Técnicas de transplante de fígado com doador cadáver

Existem atualmente três técnicas operatórias de TOF com doador cadáver. A primeira, denominada convencional, implica na utilização de circulação extra-corpórea (CEC) após a retirada do fígado doente em bloco com a veia cava. Uma bomba drena o sangue proveniente da veia cava inferior e veia porta para a veia cava superior através de cânula introduzida geralmente na veia axilar esquerda. Este desvio evita a estagnação sanguínea no

território esplâncnico e permite um melhor controle hemodinâmico do paciente (SHAW *et al.*, 1984; GRIFFITH *et al.*, 1985; WOOD *et al.*, 1985; SINDHI e SHAW, 1996) (figura 1).

A segunda técnica difere da primeira por não utilizar circulação extra-corpórea, mesmo ressecando a veia cava em conjunto com o fígado. Alguns pacientes podem não tolerar o pinçamento da veia cava supra-hepática e apresentar hipotensão persistente, necessitando da instalação de CEC. Por outro lado, mesmo os pacientes que suportam a prova de oclusão da veia cava, geralmente necessitam de aporte de grande volume de soluções salinas e colóides, que podem acarretar efeitos adversos após a revascularização do enxerto (PAULSEN *et al.*, 1987).

A terceira técnica, descrita por Calne e William em 1968, evita a interrupção do fluxo da veia cava inferior, através da dissecação do fígado e sua liberação da veia cava retrohepática até a emergência das veias hepáticas (CALNE & WILLIAM, 1968). Após a retirada do fígado doente, a veia supra-hepática do enxerto é anastomosada diretamente na junção das veias hepáticas, sem a utilização de circulação extra-corpórea. Este método mais conhecido como *piggyback*, foi difundido principalmente por Tzakis em transplante pediátrico (TZAKIS *et al.*, 1989). Esta técnica vem ganhando a preferência de muitos grupos de transplante por ter custo menor, eliminando o uso de circulação extra-corpórea e evitando complicações relacionadas a mesma, como embolia gasosa, tromboembolismo pulmonar, hemólise e coagulopatias, além de permitir o livre fluxo de sangue pela veia cava (FLEITAS *et al.*, 1994; GONZÁLEZ *et al.*, 1998; STIEBER, 1995; BUSQUE *et al.*, 1998; SHOKOUH-AMIRI *et al.*, 2000) (figura 2).

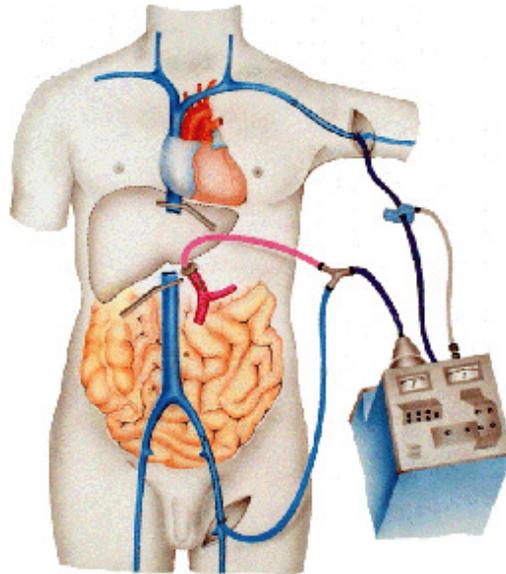


FIGURA 1 – Método clássico com *bypass*

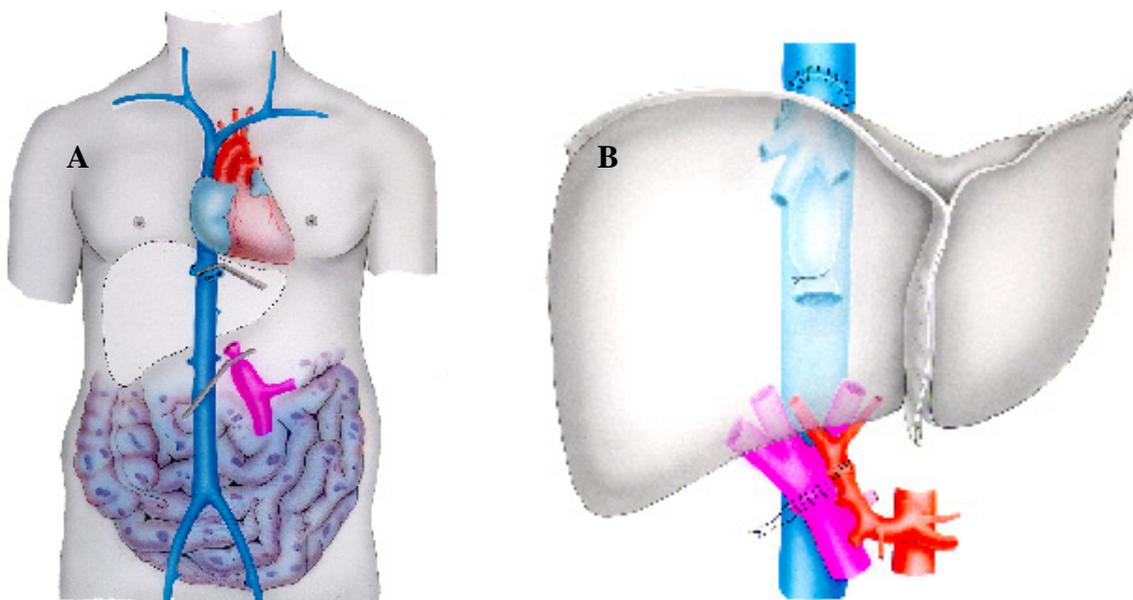


FIGURA 2 – Método *piggyback*. **A)** Hepatectomia do receptor com pinças ocluindo a veia porta e as veias hepáticas. **B)** Anastomose da veia cava do doador com as veias hepáticas do receptor. Figuras 1 e 2 cedidas pela Unidade de Fígado (Prof. Dr. Sérgio Mies).

1.8. Novas perspectivas para aumentar o número de transplantes de fígado

1.8.1.O doador vivo

O transplante de fígado com doador vivo foi descrito inicialmente em crianças no Brasil (RAIA *et al.*, 1989) e posteriormente em adultos no Japão (HASHIKURA *et al.*, 1994). O transplante pediátrico com doador adulto vivo foi associado com sobrevida de um ano de 82% na experiência inicial de 149 casos da Universidade de Kyoto e estes bons resultados foram reproduzidos em outros centros (INOMATA *et al.*, 1996). Em crianças, geralmente são utilizados os segmentos II e III do fígado do adulto e a cirurgia é de baixo risco para o doador (LACAILE & SOKAL, 2001).

O transplante em adultos foi inicialmente tentado na década de 90 nos Estados Unidos, usando o lobo esquerdo, mas sem muito sucesso. O pequeno lobo esquerdo não oferecia massa hepática suficiente para a maioria dos adultos e os resultados eram pobres, de tal forma, que o procedimento era raramente realizado (TROTTER *et al.*, 2002).

O primeiro transplante de adulto para adulto com o lobo direito foi feito no Japão em 1994 (YAMAOKA *et al.*, 1994) e a primeira série publicada três anos depois também naquele país (LO *et al.*, 1997). Na década de 90, o transplante com doador vivo foi extensamente desenvolvido no Japão, principalmente porque aspectos culturais desencorajavam a doação de órgãos cadavéricos. Nos Estados Unidos, o primeiro transplante bem sucedido com o lobo direito foi realizado em 1997 (WACHS *et al.*, 1998). Nos últimos anos, devido aos bons resultados iniciais deste tipo de procedimento e ao reduzido número de doadores cadavéricos, o número de transplantes de doador vivo utilizando o lobo direito aumentou drasticamente de 56 casos em 1996 para 509 casos em 2001, somente nos Estados Unidos (TROTTER *et al.*, 2002).

Atualmente, por haver mais de 14.000 adultos esperando transplante de fígado nos Estados Unidos, numerosas estratégias para aumentar o número de órgãos disponíveis têm sido estudadas. Estas incluem o uso de doadores marginais, a divisão do fígado cadavérico e uso de doadores com o coração parado. Apesar desses esforços aumentarem a eficiência da utilização de órgãos, não alterou significativamente a taxa de mortalidade na lista de espera que geralmente excede 20 % (HARPER & ROSENDALE, 1997). Portanto, a grande vantagem do transplante de fígado com doador vivo é reduzir o tempo na lista de espera, que dependendo do local, varia de 6 meses a 2 anos. Outras vantagens são: primeiro, o paciente recebe o transplante em base eletiva, sem apresentar grandes descompensações clínicas;

segundo, o tempo de isquemia fria do enxerto é mínimo; terceiro, o fígado é retirado de um doador saudável e hemodinamicamente estável. O reduzido tempo de isquemia fria e a qualidade do doador contribuem para a quase completa ausência de disfunção primária do órgão transplantado (GREWAL *et al.*, 2001). Diferentemente da doação para crianças, envolve um procedimento maior como é a hepatectomia direita, que pode acarretar morbidez e até mesmo mortalidade para o doador. Apesar destes riscos potenciais, o transplante de fígado em adultos usando o lobo direito de um doador vivo tem se expandido rapidamente nos últimos anos, com bons resultados reportados por diversos centros nos Estados Unidos (MARCOS *et al.*, 2000; MARCOS 2000; GREWAL *et al.*, 2001) e Japão (LO *et al.*, 1997).

O potencial doador é extensamente avaliado inicialmente por história clínica, exame físico, exames laboratoriais e posteriormente por exames de imagem, incluindo cálculo volumétrico do fígado por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Colangiografia por ressonância magnética e arteriografia também devem ser realizadas, visando detectar alguma restrição anatômica à doação. Portanto, somente uma pequena percentagem de potenciais doadores são candidatos satisfatórios após esta completa avaliação, e o transplante de adulto com doador vivo é somente uma solução parcial para o longo tempo de espera nos diversos centros de transplante do mundo (TROTTER *et al.*, 2000).

1.8.2. Divisão do Enxerto (*Split liver*)

A insuficiência de órgãos para transplante e a demanda contínua ampliada por novas indicações, são responsáveis por mais de 95% dos óbitos em lista de espera (AZOULAY *et al.*, 2001). Devido o número de órgãos disponíveis ser o fator limitante para a expansão do número de transplantes, várias inovações técnicas tem sido desenvolvidas para aumentar esta relativamente constante quantidade de órgãos. Estes recentes avanços incluem a divisão de um enxerto de doador cadáver e a possibilidade de tratar dois pacientes a partir de um único doador. Inicialmente, este procedimento foi realizado e desenvolvido no transplante pediátrico. Apesar do número de transplantes em crianças ser responsável apenas por 10 a 15% de todos os transplantes de fígado realizados, o número de enxerto total cadavérico com volume compatível para esta população é inadequado. Devido a esta disparidade quantitativa entre doadores e receptores, a taxa de mortalidade pré-transplante reportada se situava entre 25 e 50% em crianças (EMOND *et al.*, 1990).

O primeiro transplante com órgão dividido de cadáver foi realizado por Pichlmayr e colaboradores em 1988, que implantou o lobo direito em uma mulher de 63 anos portadora

de cirrose biliar primária e o segmento lateral esquerdo em uma criança de baixo peso com atresia biliar (PICHLMAYR *et al.*, 1988). Um ano mais tarde, Bismuth e colaboradores relataram dois casos de falência hepática aguda que foram tratados com enxerto parcial (BISMUTH *et al.*, 1989). Apesar de ambos os pacientes acordarem do coma e apresentarem sinais de recuperação da função hepática, evoluíram para óbito no 20^o dia por falência de múltiplos órgãos e no 45^o dia por infecção difusa por citomegalovirus

A primeira série publicada com 30 procedimentos em 21 crianças e 5 adultos mostrou resultados bem inferiores aos transplantes com órgão total, com somente 67% de sobrevivência no grupo infantil e 20% no grupo de adultos. Problemas técnicos eram comuns, com uma taxa de retransplante de 35% e complicações biliares ocorrendo em 27% dos casos (BROELSCH *et al.*, 1990).

Em uma série européia recente, 34 pacientes adultos receberam órgãos parciais enquanto 88 adultos receberam órgãos totais. A sobrevida de um ano foi de 81% para o primeiro grupo e de 88% para o segundo grupo (AZOULAY *et al.*, 2001). Estes dados mostram que estes procedimentos são factíveis e há uma tendência de melhora crescente dos resultados à medida que os centros adquirem experiência com estas técnicas avançadas.

A divisão do fígado expande o número de órgãos para transplante e pode eliminar a necessidade de doador vivo relacionado para criança. Recentes experiências com esta técnica, resultaram em taxas de sobrevida do enxerto e do paciente semelhantes aos transplantes com órgão inteiro (BUSUTTIL & GOSS, 1999).

1.9. Desenvolvimento do transplante de fígado no Brasil

No Brasil, dois grandes marcos contribuíram para a evolução do transplante de fígado: a resolução número 1.346 de 1991 do Conselho Federal de Medicina que regularizou o diagnóstico de morte encefálica e a introdução, a partir de 1997, do sistema de lista única coordenado pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias de Saúde dos Estados. Segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, há 42 centros ativos de transplante de fígado no Brasil que realizaram pelo menos um transplante no período de 01/04/2001 a 31/03/2002. No ano de 2001, foram realizados 562 transplantes de fígado no Brasil, sendo 473 casos (84,16%) com doador cadáver e 89 (15,84%) com doador vivo. No entanto, somente 27 destes centros estão ativos no primeiro trimestre de 2002, quando foram realizados 137 transplantes distribuídos principalmente nas regiões sudeste e sul do país. O estado de São Paulo fez 75 destes 137 transplantes, o que corresponde a 54,7% dos casos. Em

seguida, o estado do Paraná com 25 transplantes, Rio Grande do Sul com 14 transplantes, Rio de Janeiro com 10 transplantes e Minas Gerais com 9 transplantes, foram responsáveis por mais 42,3% do número total de transplantes realizados no primeiro trimestre do corrente ano. Nenhum transplante de fígado foi realizado nas regiões norte e centro oeste. No nordeste, somente foi realizado transplante de fígado neste período no estado de Pernambuco com 4 casos (Registro Brasileiro de Transplantes, número 1, janeiro/março 2002). Portanto, as regiões sul e sudeste contribuíram com a maioria absoluta dos transplantes de fígado (97%), enquanto as regiões norte, nordeste e centro-oeste com somente 3% dos casos. Estes dados revelam o profundo desequilíbrio socio-econômico entre as diversas regiões do Brasil, principalmente quando comparadas às regiões sul e sudeste com as regiões norte, nordeste e centro-oeste. Provavelmente, os pacientes hepatopatas crônicos destas regiões menos favorecidas estão tendo óbito sem terem a chance de receber um enxerto hepático, haja vista, que não conseguem se inscrever nas longas filas de espera dos estados do sul e sudeste do Brasil.

Outro fato preocupante é que o número de transplantes de fígado se estabilizou no país, variando de 139 casos no segundo trimestre de 2.000 a 148 casos no terceiro trimestre de 2.001 e a 137 casos no primeiro trimestre de 2.002. Por outro lado, as indicações de transplante de fígado aumentam progressivamente sem o respectivo aumento do número de doadores, o que acarreta tempo elevado na lista de espera com conseqüente alta taxa de mortalidade que pode exceder 30%, dependendo do região analisada (HARPER & ROSENDALE, 1997). É imprescindível que novos centros de transplante de fígado sejam estimulados e criados nas regiões norte, nordeste e centro oeste, para que os órgãos provenientes destas regiões sejam aproveitados e vidas possam ser salvas.

O objetivo de implantar um Centro de Transplante de Fígado no estado do Ceará foi iniciado pelo Professor Antônio Lacerda Machado quando nos anos de 1972 e 1973, estagiou na Unidade de Fígado do King's College Hospital Medical School da Universidade de Londres sob a orientação do Professor Roger Williams. Dando continuidade ao seu treinamento, estagiou posteriormente no Serviço de Transplante de Rim e Fígado do Professor Roy Calne da Universidade de Cambridge, centro de referência mundial no desenvolvimento de transplantes de órgãos. Quando o Professor Machado retornou ao Hospital Universitário Wálter Cantídio, reconhecendo que naquela ocasião não havia condições estruturais para implantar um programa de transplante de fígado, fundou conjuntamente com o Professor Roberto Barreto Marques, o Centro de Doenças Hépató-Renais, realizando em 1977 o primeiro transplante de rim da região nordeste.

Seguindo a frase do Professor Starzl: “É inverossímil que alguém tente um transplante de fígado clínico sem, pelo menos, alguma experiência anterior em suínos ou cães”. Há 3 anos este projeto foi reiniciado no Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, onde esta equipe realizou rotineiramente transplante de fígado experimental em suínos, etapa importante no treinamento de cirurgiões e anestesiológicos.

1.10. Transplante de Fígado experimental

Com a introdução da Ciclosporina, no final da década de 70 (CALNE *et al.*, 1979), as pesquisas neste campo tomaram maior impulso com grandes avanços na área cirúrgica, clínica e imunológica, os quais possibilitaram a caracterização do transplante de fígado como único tratamento curativo das doenças hepáticas terminais (*LIVER TRANSPLANTATION, CONSENSUS CONFERENCE*, 1983). Entretanto, a alta mortalidade dos pacientes, neste estágio, afigurou-se como um desafio a ser vencido. Esse problema, associado à preservação dos órgãos para transplante, foram os principais motivos que levaram às pesquisas na área experimental do transplante de fígado, a se tornarem imprescindíveis, mesmo naqueles centros que já dominavam a metodologia de transplante em seres humanos.

Para a pesquisa em transplante de fígado são basicamente utilizados o rato, o cão e o porco. Cada qual com suas vantagens e peculiaridades de acordo com os objetivos a serem investigados e com os custos da pesquisa.

A primeira descrição de transplante experimental de fígado foi feita por Welch e colaboradores em 1955 através da colocação de um fígado auxiliar em situação heterotópica, em cão (WELCH, 1955). Experimentos com transplantes hepáticos heterotópicos foram importantes para o início dos estudos da fisiologia hepática, hepatotrofia e da fisiopatologia da rejeição, embora muitas dúvidas permanecessem com relação a esta posição não ortotópica e a atrofia do órgão, bem como quanto à rejeição e a imunossupressão na presença de dois fígados (KUSTER & WOODS, 1972; STEINHOFF *et al.*, 1993). Em 1960 foram realizadas as primeiras descrições de transplantes ortotópicos experimentais de fígado em cães (MOORE *et al.*, 1960; STARZL *et al.*, 1960). A partir de 1965, foi iniciado o desenvolvimento do transplante ortotópico de fígado em suínos (GARNIER *et al.*, 1965; CORDIER *et al.*, 1966; TERBLANCHE *et al.*, 1967; CALNE *et al.*, 1967),.

O porco é o animal que tem a maior semelhança anatômica, fisiológica e hemodinâmica com o homem. O transplante de fígado nesses animais, pode ser feito

tecnicamente da forma mais semelhante possível ao realizado em seres humanos. Por esses motivos, o porco é o animal de eleição para o treinamento e, principalmente, aperfeiçoamento da técnica operatória do transplante de fígado (BENICHOU *et al.*, 1978; MONDEN *et al.*, 1982; BERISA *et al.*, 1986; STEINIG *et al.*, 1990). Além disso, é um animal omnívoro, não apresentando esfíncteres nas veias hepáticas como o homem (EISEMAN *et al.*, 1963; PEACOCK & TERBLANCHE, 1967), apresenta facilidade na instalação da derivação sanguínea extra-corpórea entre as veias ilíaca, esplênica e jugular e os parâmetros bioquímicos a serem analisados são comparáveis aos do homem (CALNE *et al.*, 1967; PEACOCK & TERBLANCHE, 1967; TERBLANCHE *et al.*, 1967). O peso ideal do animal deve se situar entre 25 e 30 Kg (MAZZONI *et al.*, 1973).

O transplante de fígado em porcos apresenta rejeição menor e mais lenta do enxerto do que em cães, mesmo sem imunossupressores, o que facilita o estudo de forma crônica do animal transplantado (CALNE *et al.*, 1967; CALNE *et al.*, 1969; CALNE *et al.*, 1967; DENT *et al.*, 1971; GARNIER *et al.*, 1970). Apesar destes animais serem mais estáveis no per-operatório do que os cães, ambas as espécies apresentam complicações comuns ao transplante como hipoalbuminemia e hemorragia gastrointestinal por ulceração ou erosão da mucosa gastroduodenal (CALNE *et al.*, 1967; DENT *et al.*, 1971).

O modelo heterotópico, em porcos, atualmente encontra-se quase que abandonado em função da dificuldade de se colocar outro fígado dentro da cavidade abdominal e do prejuízo na movimentação diafragmática pelo aumento de volume nessa cavidade. Como consequência ocorre aumento da frequência de infecção do trato respiratório, da atrofia do órgão devido a ausência de fatores hepatotróficos presentes na circulação porta, e dos obstáculos à drenagem biliar que levam a colangite ascendente (CALNE, 1983). No entanto, este modelo tem sua aplicação nos experimentos agudos para estudos da fisiologia hepática, no que se refere à produção enzimática, metabolismo da glicose e produção de bile, e nos experimentos de imunologia. Adicionalmente, este modelo é interessante para estudos da micro e macrocirculação hepática (SABA, 1975; SEIDNER *et al.*, 1989). A avaliação das lesões de preservação, após utilização das diferentes soluções existentes (Euro-Collins, de Belzcr - Universidade de Wisconsin e a de Bretschneider - HTK), e das lesões de reperfusão são facilitadas pela realização de biópsias hepáticas sob visão direta.

O outro modelo, atualmente mais utilizado, é o ortotópico, onde ocorre a retirada do fígado do animal com substituição por outro no mesmo local, preservando-se as relações anátomo-fisiológicas desse órgão. Dessa forma, obtém-se maior fidedignidade nos estudos da fisiologia e fisiopatologia hepática, inclusive na investigação em estudos crônicos, com

relação à circulação hepática propriamente dita com seus componentes portal e arterial. As lesões de isquemia e reperfusão, a avaliação da rejeição, a identificação de complicações e das possíveis causas de óbito podem ser bem estudadas com este modelo. As desvantagens, quando comparadas com o transplante heterotópico, são poucas e incluem maior dificuldade técnica na realização das anastomoses, sendo necessário um melhor treinamento cirúrgico para sua execução.

1.11. RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Com mais de 30 anos de experiência acumulada, desde sua introdução na prática médica na década de 60, por Francis Moore em Boston e Thomas E. Starzl em Denver, nos Estados Unidos e por Roy Calne em Cambridge, na Inglaterra, o transplante hepático tem evoluído, ao longo destes anos, acumulando progressos no tratamento de pacientes portadores de patologias hepáticas e em diversos setores conexos como a anestesiologia, a terapia intensiva e a imunologia.

Em 1983, a Conferência de Consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), em Washington, conferiu ao transplante ortotópico de fígado (TOF) o *status* de método terapêutico de caráter assistencial, indicado em portadores de doença hepática avançada e irreversível, de diferentes etiologias. Desde então, a realização dos transplantes de fígado tem transformado a hepatologia e oferecido opção terapêutica eficiente para muitos pacientes que, outrora, sofriam de doença hepática intratáveis, muitas vezes, fatal.

O impacto dessa resolução foi imediato e de grande amplitude. Os seguros de saúde foram obrigados a cobrir os elevadíssimos custos da intervenção (orçada em cerca de 100 mil dólares nos EUA, 40 mil libras na Inglaterra e 50 mil reais no Brasil). Serviços especializados em fígado, espalhados em todo o mundo, inclusive em alguns países em desenvolvimento, implementaram seus programas de transplante. Os resultados melhoraram gradativamente ao longo da década seguinte e, em nova Conferência de Consenso, desta vez realizada em Paris, em 1993, os resultados e as indicações foram amplamente reavaliados, agora à luz de mais de 24 mil casos operados em todo o mundo. A sobrevida média já era superior a 70%. Além do benefício prestado a esses milhares de indivíduos, cuja maioria não estaria viva não fosse o TOF, enfatizaram-se os dividendos indiretos dos programas de transplante, entre eles os de natureza científica, didática e organizacional, capazes de elevar o nível da medicina como um todo.

No Brasil, o primeiro transplante de fígado, com êxito, foi realizado em 1985, por Silvano Raia, em São Paulo. Alguns anos depois, vários outros grupos, em Belo Horizonte, Porto Alegre, São Paulo, Campinas, Curitiba, Rio de Janeiro e Recife, entusiasmados com os resultados creditados ao TOF, iniciaram seus programas. Todavia, as dificuldades estruturais e econômicas, presentes em muitos setores da medicina brasileira, impediram que a grande maioria desses centros pudessem dar a seus respectivos programas um ritmo de intervenções que alcançasse uma escala realmente assistencial, capaz de atender a uma significativa parcela da população necessitada do transplante.

Com o intuito de alcançar esse objetivo, o transplante hepático vem sendo realizado recentemente no Ceará. A rede de hospitais privados, melhor equipada, reúne condições capazes de permitir a realização da intervenção. Entretanto, no modelo da medicina brasileira falta ao setor privado o espírito científico e o interesse pela pesquisa e pelo ensino próprios da Academia. Esta sim, naturalmente vocacionada para os programas de medicina de ponta. Ademais, por mais bem sucedido que seja um programa de transplante hepático num hospital privado, seu alcance assistencial estaria limitado à pequena parcela da população economicamente privilegiada ou beneficiária dos raros convênios de saúde que cobrem o procedimento. No nosso Estado, assim como nos outros do país, o ideal é que esse tipo de procedimento seja realizado no Hospital Universitário.

Sólidos alicerces conferem resistência e durabilidade as edificações sobre os quais são construídas. O transplante experimental foi o passo inicial para treinar e capacitar a futura equipe de transplante hepático. No Laboratório de Cirurgia Experimental do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, foi iniciado o treinamento da primeira equipe de transplante de fígado do estado do Ceará, simultaneamente ao desenvolvimento de outras pesquisas que utilizarão o modelo do transplante experimental de fígado em porcos.

No Ceará, os primeiros transplantes hepáticos, foram realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC. A equipe multidisciplinar é constituída por cirurgiões, clínicos, patologistas, infectologistas, anesthesiologistas, intensivistas, nutricionistas, fisioterapeutas, enfermeiras e farmacologistas clínicos, todos treinados e particularmente interessados em hepatologia. Assim, os doentes de fígado, na sua complexidade e com suas nuances, podem receber um melhor tratamento. Protocolos em várias áreas já começam a ser elaborados e seguidos na busca do padrão de excelência desejado.

No início deste ano, após cumprir todas as exigências no que diz respeito a qualificação técnica dos médicos (cirurgiões, anesthesiologistas, hepatologistas), esta equipe foi autorizada pela Secretaria Nacional de Transplantes a realizar transplante de fígado no Ceará, conforme publicação no Diário Oficial da União de número 18, seção 1, do dia 25 de janeiro de 2002. Em abril passado, o Hospital Universitário Wálter Cantídio da Universidade Federal do Ceará obteve credenciamento junto ao SUS como único estabelecimento do Estado a oferecer este tipo de tratamento. Em 17 de maio de 2002, foi realizado com sucesso o primeiro Transplante de Fígado do Estado do Ceará no Hospital Universitário Wálter Cantídio.

A equipe de transplante hepático vem alcançando resultados satisfatórios, consolidando, dessa forma, o programa de transplante de fígado no Estado. Assim, desde maio de 2002, o Ceará já é o terceiro estado do Norte e Nordeste a contar com um serviço de transplante de fígado, que teve como alicerce um programa de transplante experimental em suínos.

A técnica de *piggyback*, escolhida por esse grupo, evita os inconvenientes da circulação extra-corpórea e com isso reduz algumas complicações específicas no pós-operatório, o que implica em redução do custo final do procedimento. Essas condições tornam mais realistas as possibilidades de transplante hepático em pacientes do Sistema Público de Saúde no Ceará.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, faz-se necessária a realização de 15 a 20 transplantes de fígado por milhão de habitantes por ano para atender a demanda crescente por órgãos. O Estado do Ceará com cerca de 7 milhões de habitantes, necessitaria de pelo menos 100 transplantes anuais para poder atender a sua parcela de portadores de doenças hepáticas terminais. Como este complexo procedimento até então não era realizado neste Estado, estes pacientes, principalmente os mais carentes, certamente evoluíam para óbito por complicações como hemorragia digestiva e insuficiência hepática nos diversos hospitais públicos da região.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Implantação de um programa de transplante ortotópico de fígado no Estado do Ceará.

2.2. ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Treinamento da equipe cirúrgica e estabelecimento do modelo de transplante de fígado experimental em suínos.
- 2.2.2. Estruturação da equipe de transplante hepático no HUWC.
- 2.2.3. Avaliação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos hepáticos do paciente transplantado.
- 2.2.4. Comparação dos resultados obtidos com os resultados da literatura internacional.
- 2.2.5. Avaliação dos resultados iniciais em um Serviço de Transplante de Fígado que emprega a técnica de *piggy back*.

3. MATERIAIS

3.1. Anestesia e monitorização

- Aparelho de anestesia modelo Shogun Pro, Brasil (Figura 3).
- Monitor colorido, multiparamétrico, viridia V6, tela de cristal líquido, Phillips, EUA (Figura 3)
- Cateter Swan-Ganz de termodiluição, 7,5 F, 110 cm de comprimento (Edwards Life Sciences – USA).
- Introdutor percutâneo com válvula TB anti-refluxo sanguíneo 8,5 F (Edwards Life Sciences – USA).
- 3 transdutores de pressão descartáveis, *twave* com dispositivo de fluxo contínuo 3 ml/h (Edwards Life Sciences – USA).



FIGURA 3 – Aparelho de anestesia com monitor

3.2. Material cirúrgico

- 01 afastador abdominal com garras para elevação dos arcos costais e melhor exposição do campo cirúrgico. Idealizado pelo Prof. Sérgio Mies (USP). Fabricação artesanal em São Paulo (Figura 4).



FIGURA 4 – Afastador abdominal de tração.

- 01 Pinça vascular longa e curva com trava de segurança para pinçamento das veias hepáticas, adquirida pelo Prof. Machado junto ao serviço do Prof. Roy Calne – Inglaterra (Figura 5).



FIGURA 5 – Pinça vascular com trava de segurança

- 02 *bulldogs* atraumáticos e curvos de 5,5 cm
- 02 pinças Debakey 60° de 29 cm
- 02 pinças vasculares Cooley de 16,5 cm
- 02 pinças Satinsky de 24,5 cm
- 01 tesoura metzenbaum delicada
- 01 tesoura Debakey
- 02 Pinças de dissecação vascular Potts-Smith com Widia
- 02 pinças de dissecação vascular Debakey
- 06 pinças moynihan de 21 cm
- 02 pinças Mixer de 23 cm
- 02 pinças Baby-Mixer de 14 cm
- 10 pinças Halstead –Mosquito curvas
- 10 pinças Kelly curvas
- 01 porta agulha microvascular
- 01 porta agulha Ryder de 23 cm
- 01 porta agulha longo tipo Mayo-Hegar de 30 cm
- 04 pinças Duval com Widia
- Poliéster algodão 2.0 sem agulha de 45 cm
- Poliéster algodão 3.0 sem agulha de 45 cm
- Poliéster algodão azul 2.0 com agulha cilíndrica
- Poliamida preta 0 com agulha de 4 cm cilíndrica
- Poliamida 4.0 com agulha de 2,4 cm cortante
- Polipropileno azul 3.0 com 2 agulhas cilíndricas de 2 cm
- Polipropileno azul 4.0 com 2 agulhas cilíndricas de 2 cm
- Polipropileno azul 5.0 com 2 agulhas cilíndricas
- Polipropileno azul 6.0 com 2 agulhas cilíndricas de 1,3 cm
- Polipropileno azul 7.0 com 2 agulhas cilíndricas de 1 cm
- PDS 5.0 ½ x 17 mm com agulha cilíndrica
- Esponja hemostática de 20 x 7 x 5 x 1 cm (Johnson & Johnson)
- Surgicel de 5,1 cm x 7,6 cm (Ethicon 1953)
- Fita cardíaca de 0,30 x 80 cm (Ethicon FAB 46)

3.3. Soluções de preservação

- Solução de Collins (Fresenius, São Paulo – Brasil).
- Solução de Belzer – Universidade de Wisconsin (Dupont Pharma – USA).

4. MÉTODOS

4.1. Transplante Hepático Experimental

Foram utilizados 22 porcos da raça Landrace, sexo feminino, com peso entre 20 e 25 Kg, adquiridos na fazenda Vitória, município de Cascavel, Ceará.

4.1.1. A anestesia

Indução anestésica com midazolan, fentanil e pancurônio. Entubação orotraqueal e anestesia inalatória com etrane.

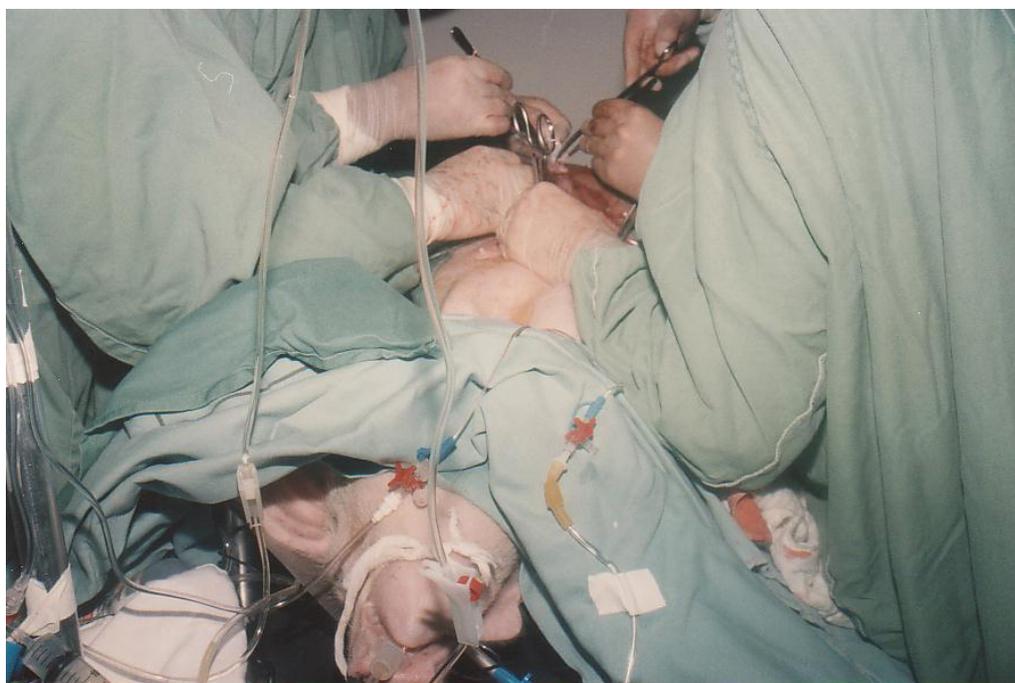


FIGURA 6 – Animal entubado e com monitorização durante um transplante experimental

4.1.2. A técnica do transplante em suínos

Do ponto de vista experimental, o transplante ortotópico de fígado tem sido realizado em vários centros e seus aspectos estão bem estabelecidos. Após cateterização de uma veia dos membros superiores, indução anestésica e entubação endotraqueal, foi realizada uma cervicotomia esquerda com canulação da veia jugular externa e artéria carótida para monitorização da pressão arterial média. A hepatectomia do doador foi realizada através de laparotomia mediana ampla. Esta intervenção foi executada procurando-se reduzir ao mínimo o trauma cirúrgico, manuseando-se com extremo cuidado as estruturas viscerais. Foi efetuada, inicialmente, a dissecação da veia cava inferior infra-hepática com ligadura dos vasos colaterais, seguindo-se a dissecação e reparo da veia porta. O colédoco e os vasos pilóricos foram ligados juntos ao duodeno. A aorta infra-renal foi isolada, colocando-se um cateter neste vaso para posterior perfusão com ringer lactato a 4° C. A aorta supra-celíaca foi dissecada e reparada. A veia cava supra-hepática foi a última estrutura a ser dissecada para se evitar alterações do retorno venoso com consequente lesão do órgão. A veia porta foi, a seguir, canulada. A perfusão do fígado foi realizada simultaneamente pelas cânulas da aorta e da veia porta com ringer lactato a 4° C. Em seguida, o órgão foi retirado e reperfundido pela veia porta com solução de Collins e imerso nesta solução de preservação a 4° C (Figura 7).

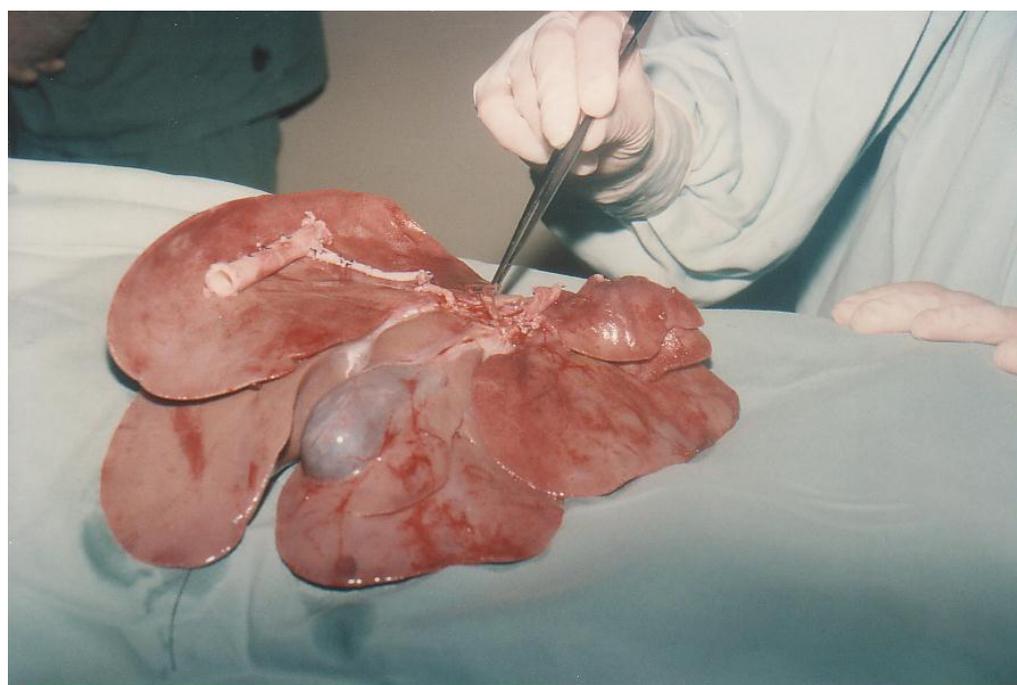


FIGURA 7 – Fígado suíno após perfusão e preparo dos vasos.

A intervenção no receptor foi simultânea à do doador. No receptor, a operação seguiu os mesmos princípios da cirurgia do doador, no sentido de se manusear o mínimo possível os tecidos intra-abdominais. As estruturas que entram e saem do fígado foram isoladas, sendo a veia cava supra-hepática a última a ser dissecada. O colédoco foi ligado, bem como os ramos hepáticos da artéria hepática comum. A veia porta foi ligada e seu coto distal canulado, para iniciar a derivação porta-jugular. O desvio de sangue do território portal para a circulação sistêmica era auxiliado por uma bomba de rolete usada convencionalmente nos procedimentos hemodialíticos. O fígado foi retirado, após dissecação e secção da veia cava infra e supra-hepática. Pinças vasculares foram utilizadas para ocluir a veia cava e artéria hepática. O fígado do doador foi posicionado no mesmo local, iniciando-se pela anastomose da veia cava supra-hepática do enxerto com a veia cava infra-diafragmática do receptor. Em seguida, as anastomoses arterial e da veia porta foram confeccionadas. Após a retirada da derivação porta-jugular, o fígado foi revascularizado e as anastomoses cava-cava infra-hepática e colédoco-coledocociana término-terminal concluídas.

4.2. Transplante de fígado em humanos

Foram considerados potenciais doadores os pacientes com diagnóstico de morte encefálica comprovada por duas avaliações neurológicas com intervalo de 6 horas por diferentes médicos, sendo um deles obrigatoriamente neurologista. Em seguida, um eletroencefalograma foi realizado para constatar a morte encefálica. Após obter autorização da doação de múltiplos órgãos pelos familiares responsáveis, a Central de Transplantes do Ceará entrou em contato com o serviço de transplante de fígado do Hospital Universitário Wálter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Os potenciais doadores foram avaliados e aceitos para captação do fígado, exceto os que se enquadravam nos critérios abaixo discriminados.

4.2.1. Critérios de exclusão do doador

Hipotensão persistente e refratária a drogas vasoativas.

AST e ALT acima de 3 vezes do valor normal.

Uso de altas doses de catecolaminas, pois acarreta diminuição do fluxo sanguíneo para o fígado.

Sódio sérico acima de 160 mEq/l e não corrigido no pré-operatório, porque hipernatremia tem sido associada com disfunção precoce do enxerto.

História de neoplasia maligna, exceto de pele, cérebro e carcinoma *in situ* de colo uterino.

História de comportamento de alto risco, incluindo uso de drogas intravenosas e múltiplos parceiros sexuais.

Idade superior a 60 anos.

Uma vez decidido pela aceitação do doador, a enfermeira coordenadora do serviço de transplante de fígado acionou o receptor ABO compatível e primeiro da lista, para que fosse internado no Hospital Universitário Wálter Cantídio. Em seguida, foram realizados, em caráter de urgência, raio X de tórax, hemograma, uréia, creatinina, sódio, cloro, potássio, cálcio iônico, plaquetas, TAP, TPTA, fibrinogênio e albumina. O Banco de Sangue providenciou reserva de 10 concentrados de hemácias, 10 unidades de plasma fresco e 20 unidades de plaquetas (ou 2 transfusões por aférese). Quando o cirurgião que realizou a laparotomia para extração do fígado, confirmou a viabilidade do órgão para transplante, o receptor foi encaminhado à sala de cirurgia, onde o anestesiolegista iniciou o procedimento através da instalação das vias de acesso arterial e venosa.

4.2.2. Seleção final do candidato para transplante

Antes da seleção final para alocar o candidato em lista de espera, este foi submetido a uma ampla avaliação pré-operatória com o propósito de descobrir contra-indicação absoluta ou relativa ao transplante e para definir o estado atual de possíveis doenças sistêmicas.

Após a avaliação pré-transplante ter sido concluída, o candidato foi apresentado ao comitê de transplante de fígado, composto por cirurgiões, hepatologistas e anestesiolegistas. Competia a este comitê, a decisão final de alocar este paciente de imediato na lista única de transplante de Fígado da Central de Transplantes do Estado do Ceará, de solicitar revisão do caso após um determinado período ou de contra-indicar o procedimento. Este comitê se reúne todas às quintas feiras às 12 horas no anfiteatro do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Uma vez aceito como candidato ao transplante, uma ficha específica foi preenchida e entregue a secretária que encaminhou, no prazo máximo de 24 horas, à Central de Transplantes do Ceará.

4.2.3. A Hepatectomia do doador

Inicialmente, realizou-se uma incisão mediana que se estendeu da fúrcula esternal à sínfise púbica. O fígado foi avaliado em relação a sua textura e coloração. Os ligamentos redondo, falciforme e triangular esquerdo foram seccionados. A artéria hepática foi identificada, tendo-se cuidados especiais com as variações anatômicas (artéria hepática esquerda origina-se da artéria gástrica esquerda em 10% dos casos, artéria hepática direita origina-se da artéria mesentérica superior em cerca de 20% dos casos).

O cólon direito e o duodeno foram mobilizados até exposição da raiz da artéria mesentérica superior e da superfície anterior da veia cava infra-hepática e da aorta. A aorta distal foi dissecada imediatamente acima da bifurcação das ilíacas, sendo a artéria mesentérica inferior ligada e seccionada para melhor exposição. Em seguida, a aorta foi circulada com 2 fios de algodão 0. A veia cava infra-renal foi dissecada e reparada com fio de algodão 0. A veia mesentérica inferior foi exposta e também reparada (figura 8). O pilar diafragmático direito foi parcialmente seccionado, para melhor exposição da aorta, que em seguida foi reparada imediatamente abaixo do diafragma, com fio de algodão 0. Nesse tempo cirúrgico, fêz-se a ligadura da artéria mesentérica superior.

Após heparinização sistêmica com 300 U/Kg de peso, a aorta distal foi ligada e nela inserida uma cânula tipo sonda de Levine número 20, tendo-se o cuidado para não ultrapassar a origem das artérias renais. Em seguida, realizou-se a ligadura distal da veia mesentérica inferior e a inserção de uma sonda de Levine número 12, palpando-se a extremidade da sonda na veia porta acima da cabeça do pâncreas e abaixo da bifurcação portal (figura 8). Caso houvesse dificuldade de passagem ou posicionamento da sonda, dissecava-se a veia mesentérica superior na raiz anterior do mesentério.

Após ligadura da aorta supra-celíaca, a perfusão foi iniciada pela aorta distal com 2 litros de solução de Collins a 4°C. Em seguida, iniciou-se perfusão pela veia mesentérica inferior com 1 litro de solução da Universidade de Wisconsin também a 4°C. A junção veia cava – átrio direito foi seccionada na cavidade pericárdica para drenagem livre e a veia cava infra-renal ligada para evitar que o retorno venoso aquecesse os órgãos.

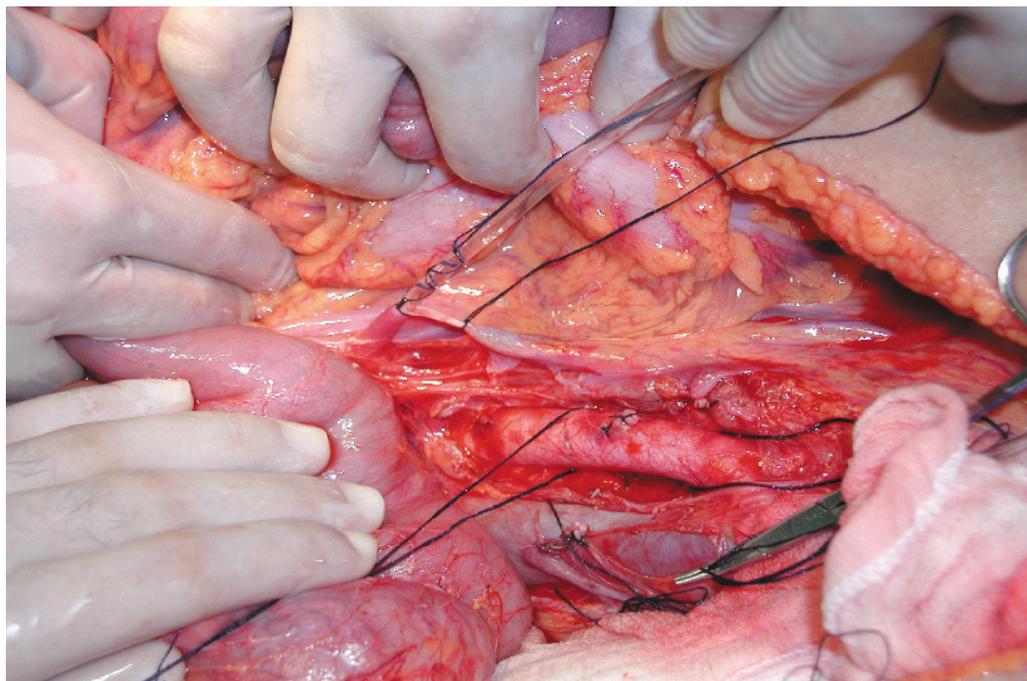


FIGURA 8 – Aorta, veia cava e veia mesentérica inferior dissecadas durante a captação de órgãos. Observa-se cânula de perfusão na veia mesentérica inferior.

Nesta ocasião, após a confirmação da viabilidade do órgão pelo cirurgião através do aspecto macroscópico e da perfusão homogênea e completa, a enfermeira do serviço de transplante avisou aos cirurgiões e anesthesiologistas para que seja iniciado o procedimento no receptor. Este procedimento é de suma importância para diminuir o tempo de isquemia fria.

A vesícula biliar foi aberta e irrigada com ringer gelado até não haver mais bile e o fígado e outros órgãos a serem captados resfriados com solução de ringer em forma de gelo picado. Enquanto a perfusão prosseguia, realizou-se a ligadura distal do colédoco e irrigação da via biliar com ringer gelado. Em seguida, fêz-se a secção do pequeno omento em torno do estômago. A dissecção da artéria hepática continuou em direção à aorta com ligadura da artéria gastroduodenal, esplênica e gástrica esquerda, o mais distante possível da artéria hepática.

Após o término da perfusão, da dissecção e da secção distal da veia porta, foi realizado ligadura e secção da artéria mesentérica superior (AMS), após examinar os 3 cm proximais e certificar-se da origem da artéria hepática direita. Em seguida, a aorta foi seccionada logo acima das artérias renais e abaixo do diafragma. A veia cava infra-hepática e supra-renal foi também seccionada. Na etapa final, o diafragma foi seccionado desde o hiato e retirado junto com o fígado.

O Fígado foi então colocado em uma bacia de inox mantida sobre 2 sacos plásticos contendo gelo picado. Em seguida, iniciou-se nova perfusão com 1000 ml de solução da Universidade de Wisconsin (WU), sendo 500 ml pela artéria hepática e 500 ml pela veia porta. O Fígado envolto pela solução WU, foi colocado diretamente dentro destes dois sacos que tiveram suas extremidades lacradas, sendo acondicionado com gelo em recipiente térmico específico. Após a retirada em bloco dos rins pela equipe urológica, os vasos ilíacos internos e externos foram dissecados desde a bifurcação até a região inguinal. Estes vasos (veia e artéria) foram então acondicionados em vidros estéreis contendo solução WU e guardados sob refrigeração a 4° C por 30 dias, podendo ter grande utilidade como enxertos nos casos de trombose de artéria hepática ou de veia porta.

4.2.4. Preparo do Enxerto (*back table*)

Para diminuir o tempo de isquemia fria, este preparo do órgão foi realizado na mesma sala do centro cirúrgico onde já havia sido iniciada a hepatectomia do receptor. Durante este procedimento, o fígado do doador estava submerso em solução de preservação entre 0-4°C. Primeiro, o tecido diafragmático foi removido da veia cava supra-hepática com as veias frênicas previamente ligadas. Injetou-se, em seguida, solução de preservação pela veia cava, porção supra e infra-hepática, para pesquisar ramos abertos ou pequenas lesões que foram reparadas. A veia porta foi separada do seu tecido conectivo até próximo da bifurcação. A artéria celíaca foi dissecada da aorta até o nível da artéria hepática comum, entre a artéria esplênica e gastroduodenal, que foram também ligadas. Finalmente, injetou-se também solução WU pela artéria hepática e veia porta para avaliar vazamentos.

4.2.5. Anestesia em Transplante de Fígado

Inicialmente foi implantado um acesso venoso periférico de grosso calibre (14 G) no membro superior esquerdo. Em seguida, a artéria radial foi cateterizada por punção para controle da pressão arterial média. Após entubação endotraqueal, através da punção da veia jugular interna direita, foi implantado um cateter de Swan-Ganz com o objetivo de aferir a pressão capilar pulmonar. Os pacientes foram submetidos a anestesia geral e a indução realizada com etomidato, fentanil e atracúrio. A anestesia foi mantida com isoflurano.

A reposição volêmica foi realizada em função das perdas per-operatórias, procurando recuperar o sangue autólogo através do *Cell Saver*. Caso o hematócrito caísse

abaixo de 25%, transfundia-se concentrado de hemácias. O controle da coagulação foi realizado com quantificação do número de plaquetas, tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina ativado e dosagem de fibrinogênio em várias fases da cirurgia e sempre que havia perdas sanguíneas importantes de causa cirúrgica ou quando a hemorragia não se justificava pela cirurgia. A correção do tempo de protrombina durante esta fase foi realizada com plasma fresco congelado, somente se a atividade fosse menor que 35%. A administração de plaquetas foi feita mediante evidência de sangramento importante com contagem de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ de sangue. A administração de crioprecipitado estava unicamente justificada quando a cifra de fibrinogênio fosse menor que 0,6 /l, e o estado hemodinâmico do paciente não permitisse grandes infusões de plasma fresco.

4.2.6. A Hepatectomia do receptor pela Técnica de *Piggyback*

O procedimento foi iniciado através de uma incisão subcostal bilateral com extensão mediana. A incisão subcostal direita se estendia o mais lateral possível para melhor exposição do lobo direito do fígado, enquanto a esquerda se limitou à borda lateral do reto. Após a abertura da cavidade abdominal, um afastador com garras foi posicionado para retração dos rebordos costais e exposição do fígado. O ligamento triangular esquerdo foi seccionado com eletrocautério e o pequeno omento dividido. O pedículo hepático foi isolado com passagem de fita para manobra de Pringle em caso de sangramento importante. Em seguida, as estruturas do pedículo hepático foram dissecadas com ligadura e secção da via biliar acima do ducto cístico, ligadura e secção das artérias hepáticas direita e esquerda. Neste tempo, foi pesquisado a variante da artéria hepática direita, ramo da mesentérica superior, que geralmente localizava-se abaixo da veia porta.

A veia porta foi exposta na borda superior do pâncreas e dissecada até o hilo hepático com a finalidade de criar um vaso longo para a reconstrução. O fluxo portal foi mantido pelo maior tempo possível para evitar congestão esplâncnica. O ligamento triangular direito foi seccionado e o fígado separado do diafragma. O fígado foi então tracionado para a esquerda e separado da veia cava retro-hepática com ligadura proximal e distal de múltiplas pequenas veias hepáticas, incluindo a veia hepática direita inferior quando presente. Foi realizada a dissecção do ligamento dorsal da veia cava com posterior secção entre pinças vasculares, expondo a veia hepática direita para a sua reparação. A fase anepática foi iniciada pela interrupção do fluxo portal através da divisão deste vaso entre pinças vasculares. O lobo lateral esquerdo foi retraído para a direita para exposição do lobo caudado e o peritônio entre

o caudado e a cava foi seccionado. Pequenas veias hepáticas remanescentes que drenam o lobo caudado foram então ligadas após tração cefálica do fígado.

A veia hepática direita (VHD) foi dividida o mais próximo possível do parênquima hepático após aposição de pinça vascular semicurva junto a veia cava. Uma pinça vascular longa e curva foi posicionada no tronco da veia hepática média-esquerda (VHME), a qual foi seccionada logo após a bifurcação, com retirada do órgão. Neste momento, procedeu-se a hemostasia minuciosa do leito hepático e retroperitônio. Em seguida, uma pinça vascular específica longa e curva foi posicionada transversal à cava com o cabo voltado para a esquerda, ocluindo, assim, as três veias hepáticas e cerca de 1 cm da veia cava. Uma trava de segurança foi posicionada na extremidade desta pinça, para evitar que durante o manuseio houvesse acidentes graves, como embolia gasosa e hemorragia, ocasionados pelo deslocamento desta pinça. Fêz-se então, a abertura da junção VHME e da veia cava em direção à VHD, transformando-a em uma só venotomia.

4.2.7. O Implante do Enxerto pela Técnica *Piggyback*

O enxerto foi posicionado sobre o campo operatório e a veia cava supra-hepática tracionada com pinças vasculares. Geralmente esta veia era um pouco longa, sendo seccionada a cerca de 1 cm do parênquima hepático, com o propósito de evitar angulação. Procedeu-se a anastomose contínua com fio de polipropileno 4.0 entre a veia cava supra-hepática do enxerto e as 3 veias hepáticas do receptor. Em seguida, ressecou-se o excesso de veia porta do enxerto para evitar redundância, sendo realizado uma anastomose contínua término-terminal com polipropileno 6.0, com fator de crescimento correspondente a 1/3 do diâmetro da veia porta. Antes do término da anastomose, uma sonda de nelaton número 12 foi introduzida na veia porta em direção ao fígado e iniciado a irrigação com 1000 ml de solução de ringer em temperatura ambiente, com a finalidade de evacuar, através da cava infra-hepática, resíduos das soluções de preservação que apresentavam altas concentrações de potássio. A veia cava infra-hepática do enxerto foi ligada e o fígado revascularizado pela veia porta, terminando assim a fase anepática.

A reconstrução arterial, essencial para a oxigenação do fígado e perfusão da árvore biliar, foi realizada de forma contínua com polipropileno 7.0. e com o uso de lupas. A primeira opção foi a anastomose da artéria celíaca do doador com a junção da artéria hepática e gastroduodenal do receptor. Outras opções realizadas, foram anastomoses ao nível da artéria esplênica ou da bifurcação da artéria hepática própria. Se a artéria hepática direita do receptor

fosse originada da mesentérica superior, esta poderia ser usada para reconstrução, desde que apresentasse um bom calibre. Após término das anastomoses vasculares, foi realizado a colecistectomia.

A reconstrução da via biliar foi realizada através de anastomose ducto-ductal. A anastomose utilizada neste estudo foi término-terminal com sutura posterior contínua e anterior com pontos separados de fio absorvível monofilamentar 6.0 (PDS). Em todos os casos, uma colangiografia per-operatória pelo ducto cístico foi realizada para avaliar vazamentos peri-anastomóticos e passagem de contraste para o duodeno.

4.2.8. Imunossupressão

Após revascularização do fígado pela veia porta, foi administrado por via endovenosa, 1,0 g de metilprednisolona. No pós-operatório, todos os pacientes foram mantidos com tacrolimus (FK 506) na dose de 0,1 mg/Kg dividida em 2 doses por via oral ou SNG e prednisona na dose de 20 mg/dia. Os níveis desejados do FK situavam-se entre 10 e 20 ng/ml no primeiro mês.

4.2.9. Antibioticoprofilaxia

Iniciada no centro cirúrgico e mantida por 24h (cefazolina e ampicilina na dose 1 g EV de 6/6 h).

4.2.10. Transfusões

As condições adotadas para as primeiras 24 horas pós-transplante incluíam a manutenção do hematócrito em torno de 30%, do tempo de protrombina em 50% e da contagem de plaquetas em $50.000/\text{mm}^3$, independente da presença de hemorragia. Posteriormente, esta conduta não era mais seguida, a não ser que existissem indícios de hemorragia ativa ou se fosse realizado uma exploração invasiva. Plasma fresco e concentrados de hemáceas e de plaquetas foram os hemoderivados de eleição para se obter os níveis desejados.

4.2.11. Ventilação assistida

Foi mantida durante o tempo necessário para comprovar a estabilidade hemodinâmica do paciente. Uma vez assegurada e independente dos sinais de funcionamento do enxerto, foram iniciadas as manobras de extubação quando o nível de consciência e a capacidade respiratória eram adequadas.

4.2.12. Funcionamento do enxerto

Durante os primeiros dias pós-transplante, a função do enxerto foi avaliada através do nível de consciência, capacidade de síntese dos fatores de coagulação e níveis de transaminases séricas. A falência ou disfunção primária do enxerto se definia pela incapacidade de manter o tempo de protrombina acima de 50%, ausência de produção de bile e hipertransaminasemia importante nas 96 horas pós-transplante.

4.2.13. Exames de controle pós-operatório

Hemograma, plaquetas, proteínas, glicemia, uréia, creatinina, sódio, cloro, potássio, cálcio iônico, magnésio, AST, ALT, GGT, LDH, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TAP c/ INR, TPTA foram solicitados diariamente na primeira semana. Os níveis séricos de tacrolimus foram aferidos 3 vezes por semana.

4.2.14. Critérios de Alta Hospitalar

Após o 10^o dia de pós-operatório com normalização da função hepática, sem sinais clínicos e laboratoriais de rejeição aguda e sem sinais de infecção.

4.2.15. Profilaxia para protozoários (*Toxoplasma gondii* e *Pneumocystis carinii*)

Iniciada a partir da ingesta oral e mantida durante o primeiro ano. O fármaco indicado foi sulfametoxazol + trimetopim (400 mg) 2 vezes ao dia por via oral, administrado às segundas, quartas e sextas feiras.

4.2.16. Acompanhamento Ambulatorial

Primeiro mês: avaliação 2 vezes por semana pelo mesmo hepatologista ou cirurgião, com exame clínico completo e solitação de exames específicos como hemograma, plaquetas, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, TAP, uréia, creatinina, bilirrubinas, AST, ALT, GGT, glicemia, fosfatase alcalina e níveis séricos de tacrolimus. As doses foram modificadas de acordo com a toxicidade, principalmente renal, mas com o objetivo de manter o nível sérico neste primeiro mês entre 10 e 20 ng/ml. A prednisona foi mantida na dose de 20 mg/dia, assim como, a profilaxia para protozoários. Foi realizado o ultrassom com doppler de rotina para avaliar o fluxo arterial. Se houvesse suspeita clínica de rejeição aguda, devido à elevação das enzimas hepáticas, seria indicada a biópsia hepática percutânea.

Segundo mês: avaliação semanal. Além dos exames de rotina, avaliou-se a indicação de exames específicos como sorologia viral. As doses de tacrolimus foram reduzidas gradualmente para manter os níveis em torno de 10 ng/ml. A dose de prednisona passou para 15 mg/dia e a profilaxia para *P. Carinii* foi mantida

Terceiro mês a 1 ano: avaliação quinzenal até o 6^o mês e em seguida mensal. Foram solicitados os exames de rotina e ao final do terceiro mês, iniciou-se redução da dose de tacrolimus para manter os níveis séricos entre 5 e 10 ng/ml, além da diminuição da dose de prednisona até a sua suspensão total. Manteve-se a profilaxia para *P. Carinii* até o final do primeiro ano.

4.3. Análise estatística

Para o grupo estudado, calculou-se a média \pm desvio padrão. Nas comparações entre as médias, foi usado análise de variância e as significâncias dos contrastes foram estudadas pelo teste de Scheffé. O nível de significância nos testes utilizados foi para $p < 0,05$. Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico Statview versão 5.0 para PC.

5. RESULTADOS

5.1. Transplante hepático experimental

Foram avaliados no per-operatório hemorragia intra-peritoneal e a perfusão hepática. A finalidade foi treinar e avaliar a viabilidade técnica do transplante hepático em suínos. A maioria dos animais foram sacrificados no final do procedimento. No entanto, 13 animais foram extubados, acondicionados em gaiolas de ferro para avaliar sobrevida, porém somente 6 permaneceram vivos por mais de 24 horas. Não foi administrado nenhum tipo de imunossupressor. Um dos suínos sobreviveu em boas condições clínicas por 7 dias. Os demais permaneceram vivos por cerca de 24 horas, ao final das quais foram sacrificados. Foram transplantados 22 animais, 9 dos quais apenas para domínio da técnica de captação e do implante do enxerto.

5.2. Transplante hepático clínico

Entre 17 de maio e 13 de novembro de 2002, foram realizados 06 transplantes ortotópicos de fígado com doador cadáver. Cinco pacientes eram do sexo masculino e 01 do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 15 a 58 anos, com média de 39,5 anos. As doenças que indicaram o transplante estão evidenciadas na Tabela 1.

De acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh para doenças hepáticas crônicas (Anexo 1), 3 pacientes eram Child C e 2 Child B. Uma paciente era portadora de insuficiência hepática aguda grave, não contemplada por esta classificação.

A duração da cirurgia, iniciada no momento da incisão cirúrgica e concluída com a síntese da parede abdominal, variou de 7,4 a 10 horas, com média de 9 horas e treze minutos. O tempo de isquemia fria, compreendido entre o pinçamento da aorta do doador com imediata perfusão com solução da Universidade de Wisconsin durante a captação do fígado e a revascularização do enxerto pela veia porta, variou de 5,3 a 12 horas, com média de 7 horas e quarenta e cinco minutos (Tabela 2).

TABELA – 1 Características dos pacientes transplantados comparando com outros centros.

CARACTERÍSTICAS DOS RECEPTORES			
	Universidade Federal do Ceará (n=6)	Universidade de Stanford (n=131)	Universidade de Tennessee (n=34)
Idade	39,5 (15-58)	52 (18-65)	48,6 (45-51)
Indicações			
Cirrose vírus B/C	84 %	50%	44%
Cirrose alcoólica	0%	22%	18%
Hepatite Fulminante	16%	4%	0%
Outros	0%	24%	38%
Child-Turcotte-Pugh			
A (5-6)	0%	5%	NI*
B (7-9)	33,3%	27%	NI*
C (10-15)	66,7%	68%	NI*

*NI: Não Informado. Descrito apenas a média dos escores Child-Turcotte-Pugh dos pacientes transplantados (média = 10).

TABELA 2 – Comparação do método *piggyback* com outros centros.

ASPECTOS TÉCNICOS DO MÉTODO PIGGYBACK				
	Universidade Federal do Ceará (n=6)	Universidade de Stanford (n=131)	Universidade de Tennessee (n=34)	Universidade de Kentucky (n=36)
Conclusão Técnica Piggyback (%)	100%	75%	87%	90%
Tempo Cirúrgico (h)	9,3 ± 0,5	8,6± 1,9	7,08± 0,3	9,5± 3,2
Fase Anepática (min)	109 ± 30	NI*	41 ± 8	52 ± 28
Transusão Conc. de Hemácias	2,6 ± 1,4	2 (0-18)	8,9 ± 7,4	9 ± 8
Tempo Isquemia Fria (h)	7,5 ± 1,5	NI*	8,6 ± 3,75	NI*
Permanência Hospitalar (média em dias)	17	11	11,6	11

*NI: Não Informado

A anatomia da artéria hepática do doador e do receptor apresentou como principais variações, a artéria hepática direita originando-se da artéria mesentérica superior e a artéria hepática esquerda oriunda da artéria gástrica esquerda (tabela 3).

Em 2 casos, devido a variações da anatomia da artéria hepática do doador, houve necessidade de reconstrução arterial do enxerto *ex-situ*, técnica conhecida como cirurgia de banco (tabela 4).

TABELA - 3 Anatomia da artéria hepática do doador e receptor

Anatomia arterial (nº de casos)		
	Doador	Receptor
Art. Hepática D. originada da Mesentérica Superior	02	02
Art. Hepática E. originada da Gástrica Esquerda	02	-
Art. Hepática Comum originada do Tronco Celíaco	02	04

TABELA - 4 Técnicas de reconstrução das variações anatômicas da artéria hepática.

Reconstrução arterial do enxerto	
Artéria hepática direita ramo da mesentérica superior anastomosada na artéria esplênica	01
Artéria celíaca anastomosada no segmento distal da mesentérica superior	01

A drenagem venosa nesta técnica de *piggyback*, foi realizada com a junção de duas veias hepáticas em 2 casos e com junção das 3 veias hepáticas em 4 casos (tabela 5).

A revascularização arterial foi realizada preferencialmente utilizando a artéria celíaca do doador com a junção da artéria hepática comum com a artéria gastroduodenal do receptor. Os outros tipos de reconstrução foram devido a variações anatômicas (tabela 6).

A reconstituição da via biliar em todos os casos foi realizada através de anastomose término-terminal entre o colédoco do doador e o do receptor, sendo usado dreno de Kehr em somente um caso.

TABELA - 5 Técnicas de reconstrução da drenagem venosa do enxerto

Reconstrução da drenagem venosa do enxerto		
Doador	Receptor	Casos
Veia cava supra-hepática	Junção da veias hepáticas esquerda e média	02
Veia cava supra-hepática	Junção das veias hepáticas esquerda, média e direita	04

TABELA - 6 Técnicas de revascularização arterial

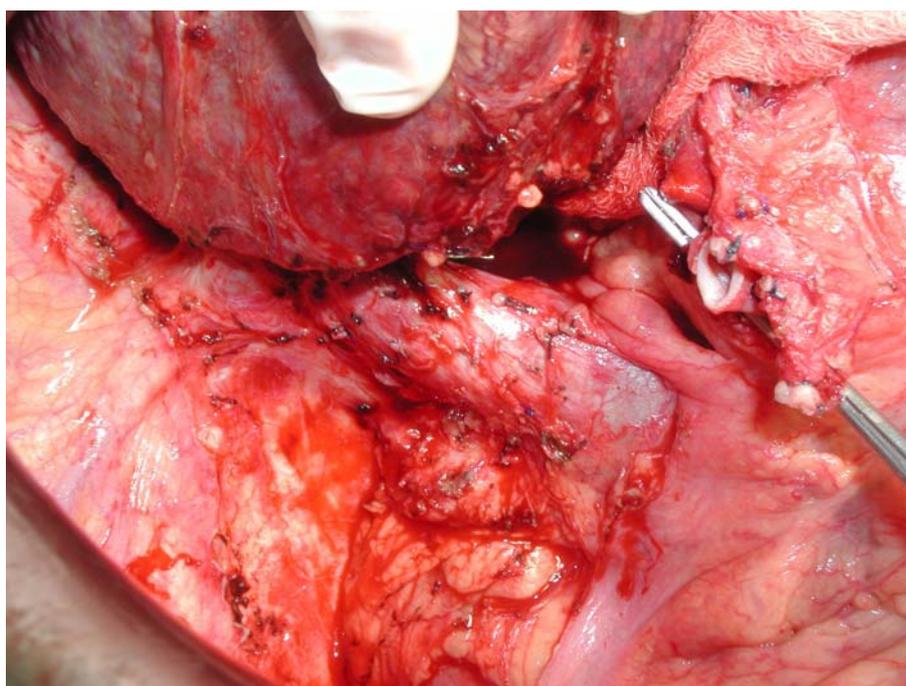
Revascularização arterial		
Doador	Receptor	Casos
Artéria celíaca	Artéria hepática comum com junção da artéria esplênica	01
Artéria celíaca	Artéria hepática comum com junção da artéria gastroduodenal	03
Artéria celíaca	Bifurcação da artéria hepática direita e esquerda	01
Artéria hepática comum	Artéria hepática direita originada da artéria mesentérica superior	01

O número de transfusões per-operatórias está representado na tabela 9 e variou de 5 transfusões de concentrados de hemáceas no caso 4 a nenhuma transfusão no caso 2, com média de 2,6 unidades.

A técnica de *piggyback* com liberação do fígado da veia cava após ligadura de múltiplas pequenas veias hepáticas, manteve o órgão preso somente pelas veias hepáticas principais (esquerda, média e direita). Observa-se na figura 9 a veia porta seccionada e ocluída por uma pinça vascular, configurando o início da fase anepática. O próximo passo é a retirada do órgão após pinçamento das veias hepáticas.

TABELA – 7 Quantidade e tipo de transfusões per-operatórias

Transfusões per-operatórias (unidades)				
	Concentrado de Hemáceas	Plasma Fresco	Concentrado de Plaquetas	Crioprecipitado
CASO 1	03	04	10	0
CASO 2	00	04	0	0
CASO 3	02	06	0	0
CASO 4	05	10	0	0
CASO 5	04	07	15	10
CASO 6	02	07	0	0

FIGURA – 9 Técnica de *piggyback* com exposição da veia cava e pinçamento da veia porta

As anastomoses do caso anterior foram concluídas, com visualização da veia porta, artéria hepática e via biliar com dreno de Kehr. Nota-se a boa perfusão do fígado, evidenciada pela coloração do parênquima (figura 10). Em seguida, foi realizado colangiografia per-operatória (figura 11).

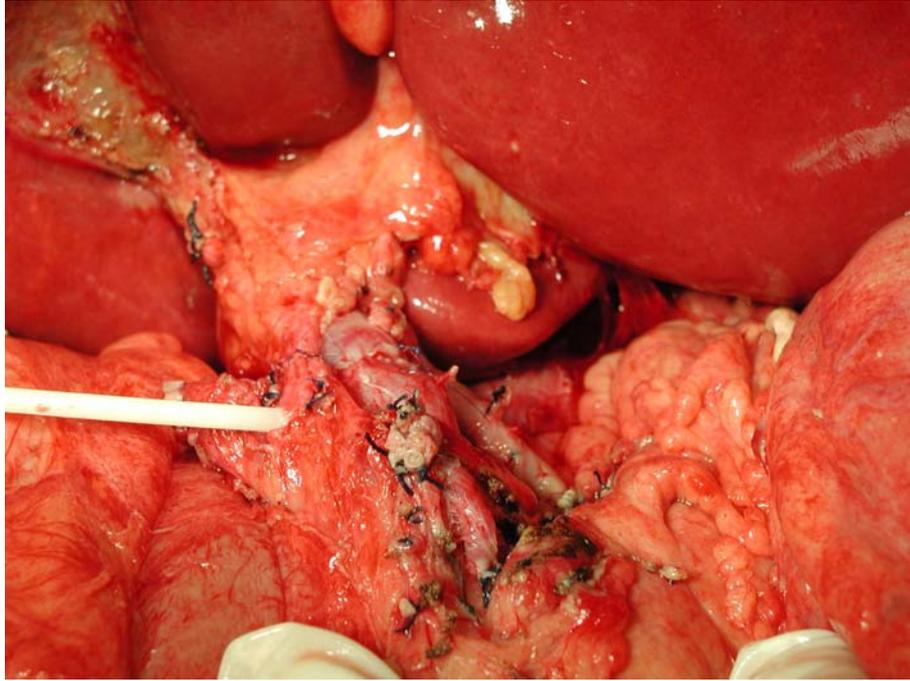


FIGURA 10 - Anastomoses da veia porta, artéria hepática e via biliar com dreno.

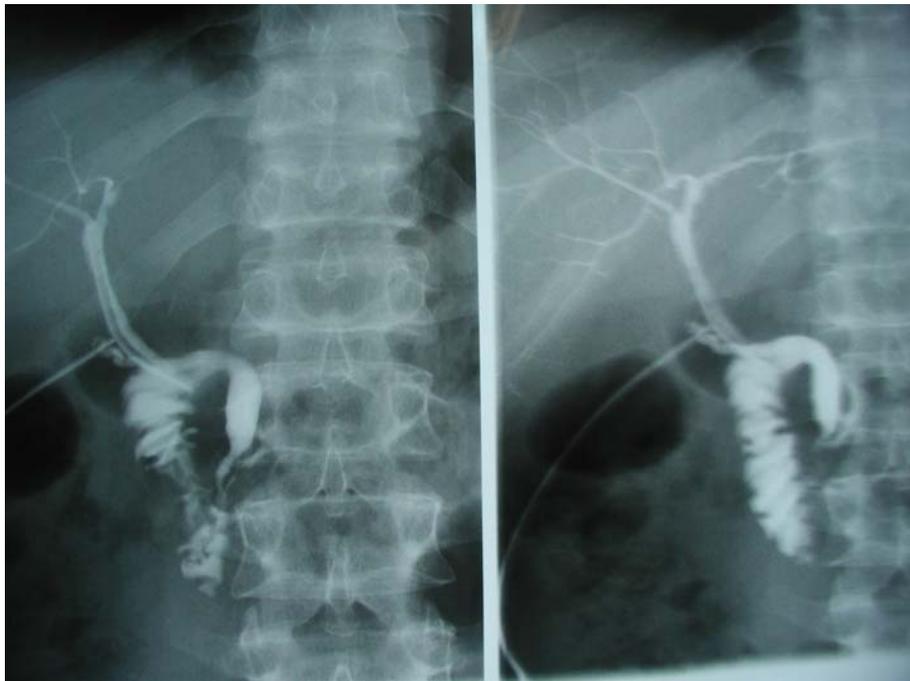


FIGURA 11 – Colangiografia per-operatória

Apesar de ser um procedimento de longa duração, o período de extubação foi precoce. Um paciente foi extubado imediatamente após o término do transplante no próprio centro

cirúrgico e os outros cinco pacientes nas primeiras seis horas na sala de recuperação pós-anestésica.

As complicações precoces foram aquelas diagnosticadas até 30 dias após o transplante e as complicações tardias após este período (Tabelas 8 e 9). Entre as complicações precoces, destaca-se 2 disfunções primárias do enxerto (casos 4 e 5), sendo que um deles evoluiu com recuperação completa do fígado (caso 5) e o outro (caso 4) com falência de múltiplos órgãos e óbito. No caso 5, a ultrasonografia com doppler não evidenciou fluxo arterial, motivo pelo qual a paciente foi reoperada. No entanto, durante a cirurgia foi constatado bom fluxo da artéria hepática e da veia porta.

Entre as complicações tardias, destacam-se 02 fístulas biliares que foram diagnosticadas após 30 dias do transplante. O caso 2 apresentou fistula biliar evidenciada por colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), devido a necrose do colédoco distal com restante da via biliar proximal bem vascularizada, e artéria hepática pérvia, sendo tratado com sucesso através de hepatico-jejunoanastomose em Y de Roux (figura 12).

TABELA - 8 Complicações precoces do transplante hepático

COMPLICAÇÕES PRECOSES	
	N ^o de casos
Infecção sistêmica por fungos	01
Disfunção do Enxerto	02
Pneumonia	01
Rejeição Aguda	00
Peritonite Bacteriana	01
Reoperações	01

TABELA - 9 Complicações tardias do transplante hepático

COMPLICAÇÕES TARDIAS	
	N ^o de casos
Fístula Biliar	01
Trombose de Art. Hepática	01
Herpes Genital	01
Reoperações	02



FIGURA 12 – CPER com fístula biliar.

Já o caso 3 apresentou quadro clínico de colestase no 42º dia pós transplante. Uma tomografia computadorizada (TC) de abdome revelou coleção encapsulada sub-hepática (figura 13). Nesta ocasião, foi realizada punção abdominal guiada por ultrassom com aspiração de 400 ml de secreção biliosa. Indicado CPER que mostrou estenose e rotação ao nível da anastomose biliar. Foi realizado exploração cirúrgica, sendo encontrado um pseudocisto biliar e necrose completa da via biliar extra-hepática do enxerto. Este pseudocisto foi ressecado parcialmente junto com a via biliar necrosada e sua cápsula utilizada na confecção de uma anastomose com uma alça jejunal na placa hilar (figura 15). Durante este procedimento, não foi palpado pulsação da artéria hepática. O pós-operatório evoluiu sem complicações. Arteriografia realizada posteriormente revelou trombose de artéria hepática (figura 13).



FIGURA 13 – Arteriografia evidenciando trombose de artéria hepática.

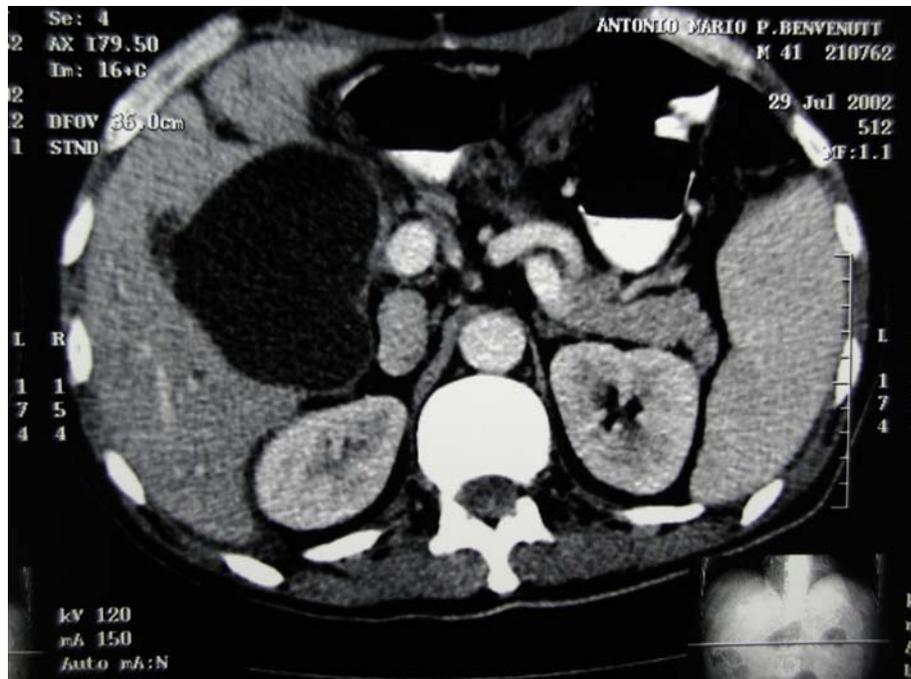


FIGURA 14 – TC evidenciando coleção sub-hepática.

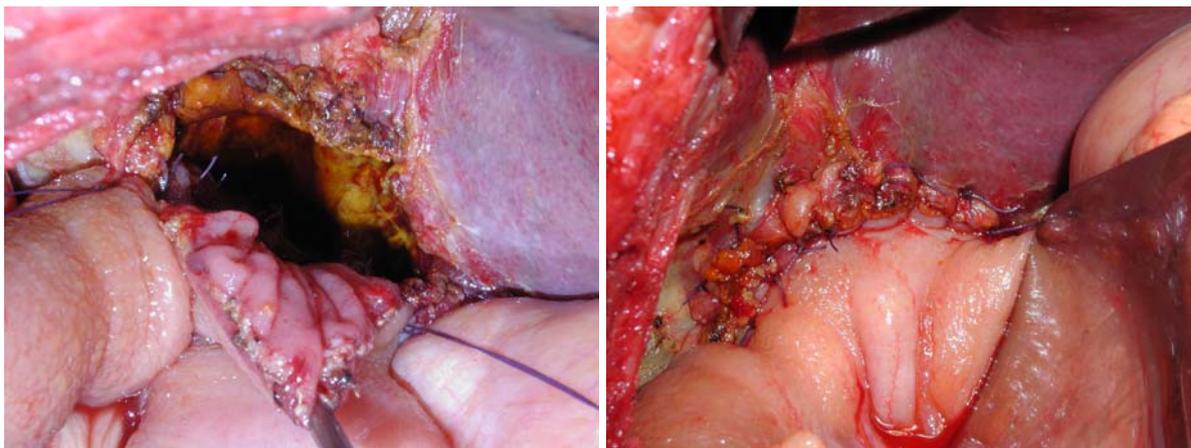


FIGURA 15 – Anastomose entre o jejuno e a cápsula do pseudocisto biliar

Dos 6 pacientes transplantados, o 4º caso evoluiu com disfunção de enxerto e óbito por hemorragia digestiva alta (tabela 10).

TABELA – 10 Mortalidade cirúrgica e comparação com outro centro

MORTALIDADE		
	Universidade Federal do Ceará (n=6)	Universidade de Stanford (n=131)
Mortalidade Hospitalar	1 – 16,6%	8 - 6,2%
Causas Mortalidade:		
Hemorragia per-operatória	0	2
Disfunção Primária	1	2
Sepse	0	2
Outras	0	2

5.2.1. Alterações enzimáticas no pós-operatório

Em 4 pacientes (casos 1, 2, 3 e 6), observa-se elevação de AST no primeiro dia de pós-operatório com queda progressiva nos dias subsequentes até normalização dos níveis séricos em torno do 10º dia. O caso 4 evoluiu inicialmente com diminuição dos níveis de AST, porém ocorreu uma elevação brusca e progressiva do 5º ao 7º dia, configurando um quadro grave de disfunção primária do enxerto que evoluiu para óbito. No caso 6, ocorreu uma elevação acentuada de AST atingindo níveis próximos de 5000 unidades no 3º dia, porém apresentou em seguida uma queda rápida com normalização dos níveis séricos a partir do 10º dia de pós-operatório. Excluindo os casos 3 e 4, todos os outros apresentaram queda significativa de AST quando comparados o primeiro e o décimo primeiro dia de pós-operatório ($P < 0,05$) (figura 16).

As alterações de ALT foram semelhantes as observadas com AST. No entanto, exceto no caso 4 que não pôde ser estudado por óbito precoce, a queda do nível sérico de ALT encontrada entre o 1º e 11º dia de pós-operatório foi significativa nos outros 5 pacientes ($P < 0,05$) (figura 17).

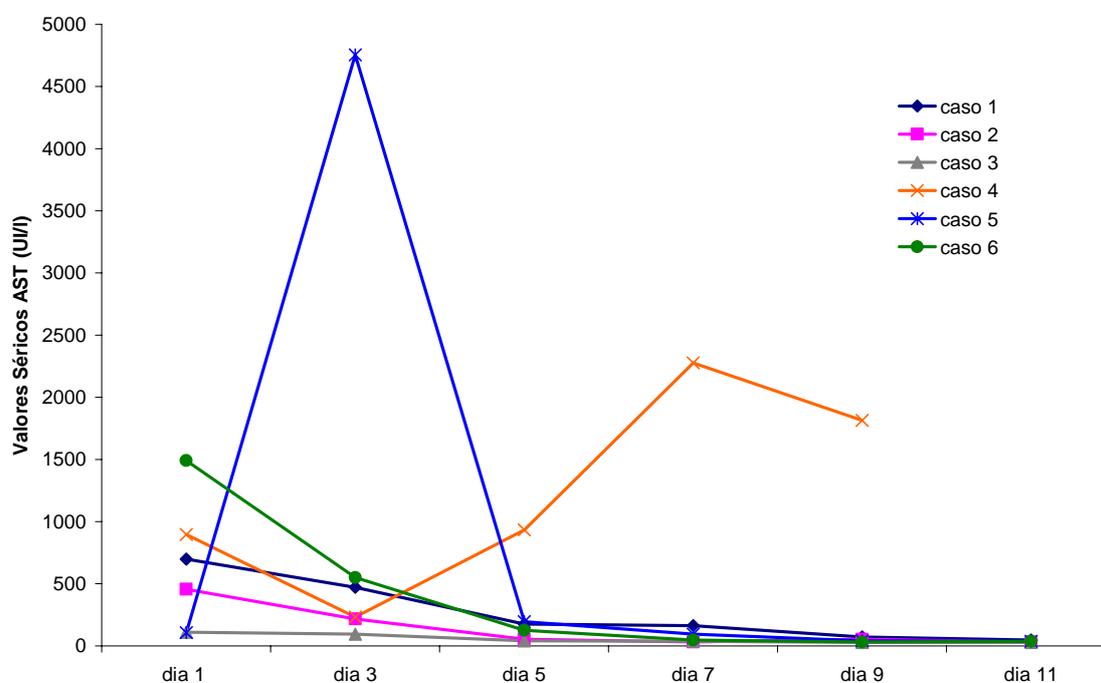


FIGURA 16 – Gráfico das alterações de AST no pós-operatório precoce

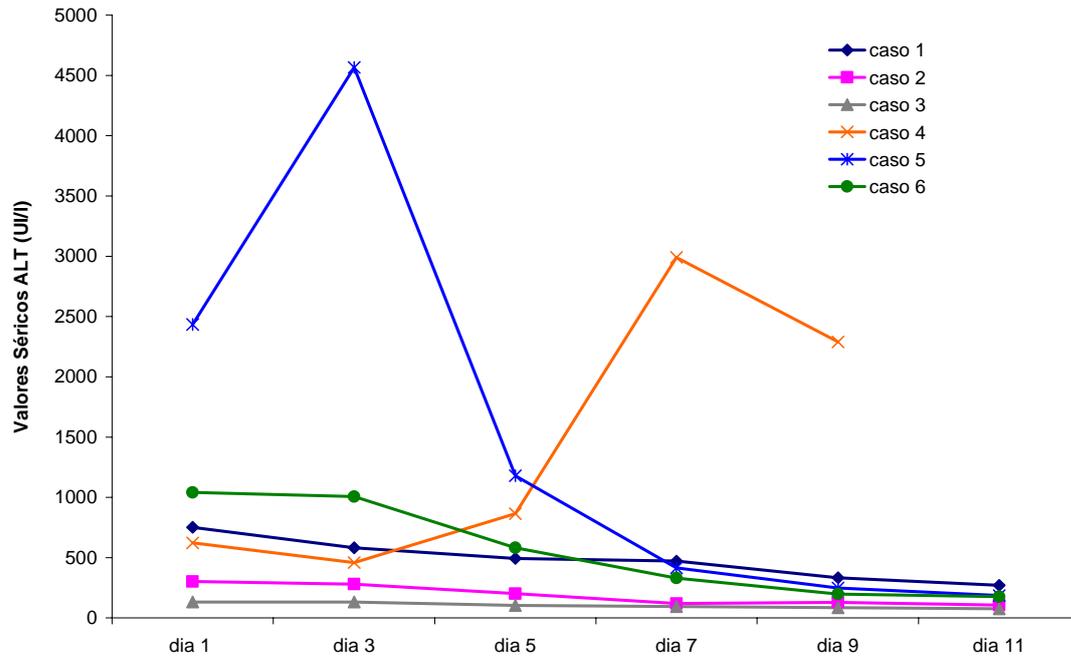


FIGURA 17 – Gráfico das alterações de ALT no pós-operatório precoce

A gamaglutamiltranspeptidase (GGT) apresentou valores próximos da normalidade no 1º dia com posterior elevação (figura 18). Exceto o caso 4, que não foi avaliado, houve aumento significativo dos níveis séricos desta enzima entre o 1º e o 11º dias em todos os outros 5 pacientes ($P < 0,05$).

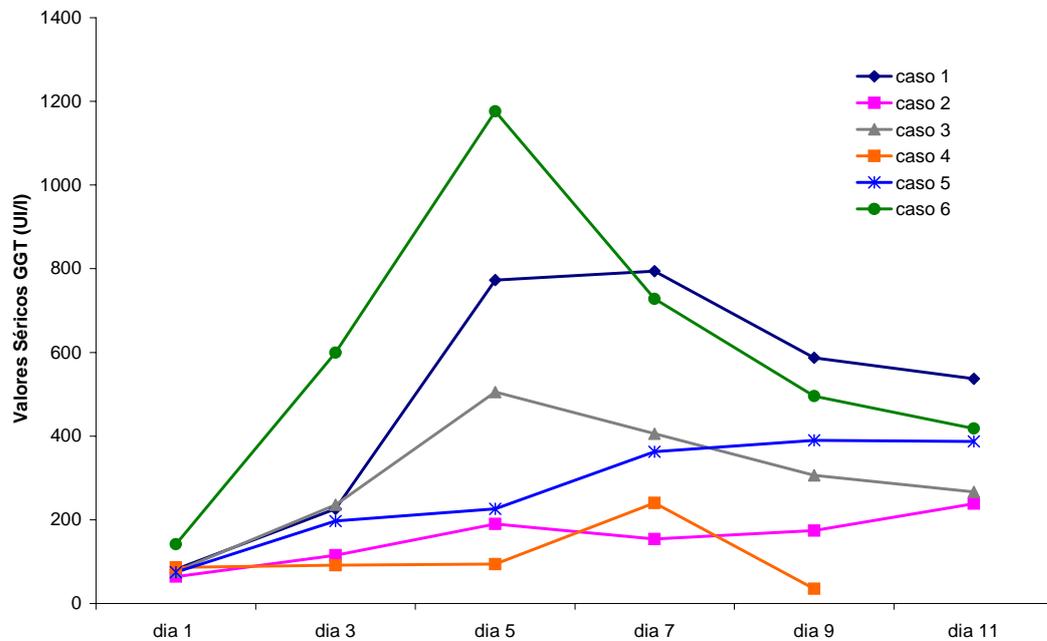


FIGURA 18 – Gráfico das alterações de GGT no pós-operatório precoce

Nos casos 2, 3 e 6, os valores séricos de bilirrubina total evoluíram com queda lenta e progressiva e tendência a normalização a partir do 5º dia. O caso 5 tratava-se de falência hepática aguda e apresentava no pré-operatório bilirrubinas de 30 mg/dl, que evoluíram com queda rápida. No caso 1, apesar da diminuição das bilirrubinas até o 5º dia, o paciente voltou a apresentar aumento de seus níveis. Este mesmo paciente foi o único do grupo portador de dreno de Kehr na via biliar, sendo inclusive utilizado para realização de colangiografia, que evidenciou hepatocolédoco de calibre normal com boa passagem de contraste para o duodeno. O caso 4 apresentou elevação importante de bilirrubinas do 3º ao 7º dia, sendo diagnosticado disfunção primária do enxerto (figura 19).

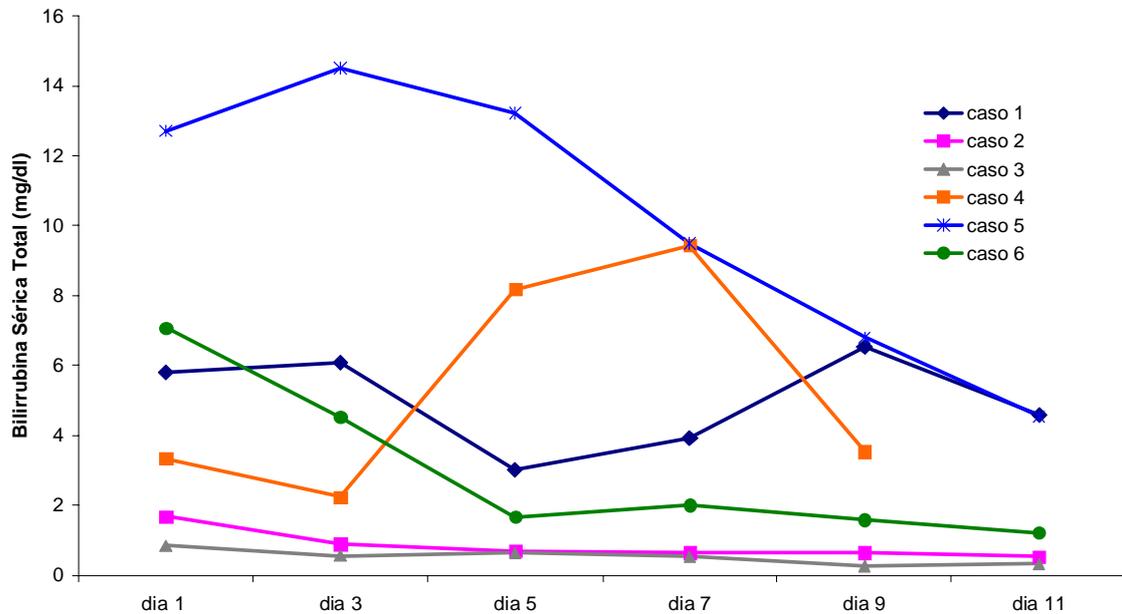


FIGURA 19 – Gráfico das alterações da bilirrubina total no pós-operatório precoce

A fosfatase alcalina evoluiu de maneira irregular em todos os pacientes submetidos ao transplante de fígado, não estando correlacionada ao estado clínico do paciente (figura 20).

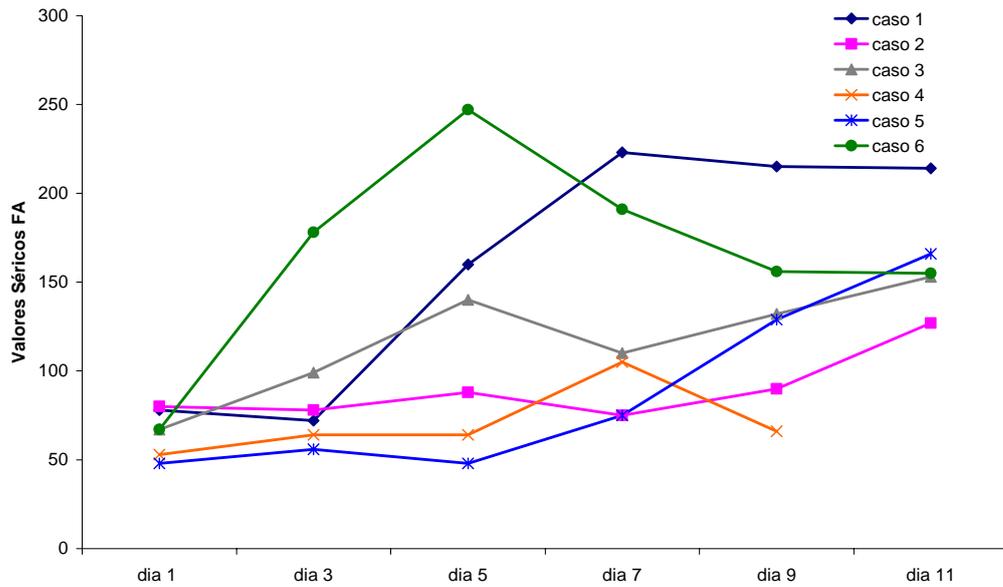


FIGURA 20 – Gráfico das alterações nos níveis de fosfatase alcalina no pós-operatório.

A função hepática, avaliada pelo INR (Relação Normalizada Internacional), evoluiu em 4 pacientes (casos 1, 2, 3, 5 e 6) com queda progressiva e normalização rápida. Observa-se que o caso 5, paciente portadora de falência hepática aguda, foi operada com INR acima de 6 e nos primeiros dias pós-transplante normalizou a função do fígado. Já o caso 4, manteve-se com o INR sempre elevado e evoluiu para o óbito. Comparando os valores do 1º com o 5º dia de cada paciente, exceto o caso 4, em todos eles os valores iniciais de INR evoluíram para a normalidade com valores significativamente diferentes ($P < 0,05$)(figura 21).

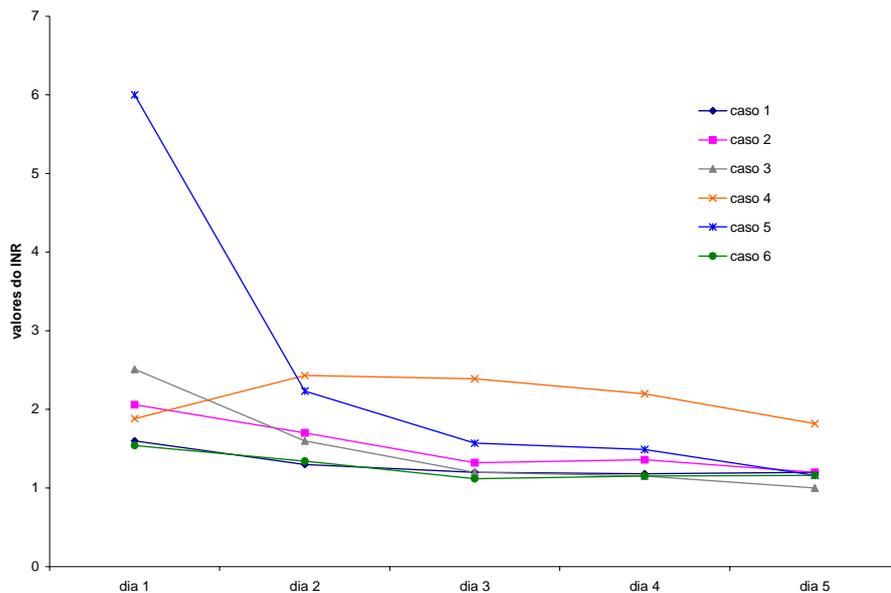


FIGURA 21 – Gráfico da evolução do INR no pós-operatório

Observa-se uma diminuição com o decorrer dos dias das médias de AST e ALT, o mesmo não acontecendo com fosfatase alcalina e gamaGT (figura 22).

O grau de recuperação da função hepática no paciente transplantado pode ser mensurado pelas alterações de alguns parâmetros tais como, transaminases (AST e ALT) e atividade de protrombina (INR).

No que diz respeito à média da AST nos pacientes transplantados (figura 22), verificou-se que houve um aumento significativo entre o dia 1 e o dia 3, onde foi alcançado o valor máximo. Comparando-se o dia 3 aos demais, pode-se observar uma decréscimo progressivo até atingir valores compatíveis com a função normal do órgão transplantado ($p < 0,05$).

Comportamento semelhante foi também observado para ALT conforme pode ser observado na figura 22 ($p < 0,05$).

Na figura 22, foi constatado um aumento significativo de GGT ($p < 0,05$) no dia 3 em comparação ao valor do pós-operatório imediato. Esses valores permaneceram elevados até o dia 11, embora já demonstrando uma tendência de evolução para normalidade, uma vez que os valores no dia 5 e dia 11 foram diferentes ($p < 0,05$), sendo este último menor que o anterior.

A fosfatase alcalina não apresentou variação significativa no período estudado.

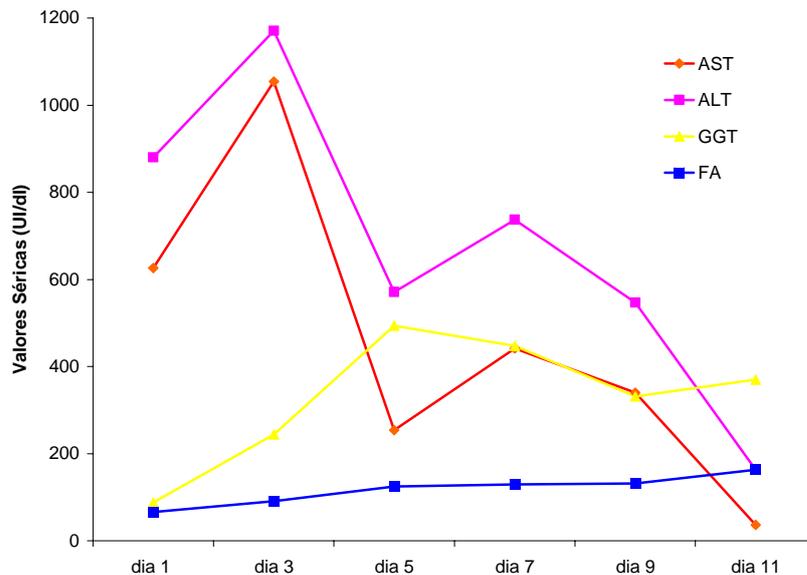


FIGURA 22 – Gráfico da média dos níveis séricos das enzimas hepáticas dos 6 casos no pós-operatório

6. DISCUSSÃO

Mesmo considerando que o método clássico de transplante ortotópico de fígado é seguro para o paciente e mais confortável para o cirurgião, sendo inclusive recomendado para centros que estão iniciando um programa de transplante hepático (ZIENIEWICZ *et al.*, 2002), o grupo da Universidade Federal do Ceará (UFC) fez a opção pelo uso da técnica *piggyback*. O maior impacto dessa técnica tem sido sobre os eventos cirúrgicos, particularmente na duração da fase anepática. Por causa das significantes alterações hemodinâmicas que ocorrem durante o pinçamento da veia cava, a realização de hepatectomia total com preservação da veia, resulta em melhor manutenção da temperatura corporal, menor incidência de coagulopatias e menor perda de fluidos para o terceiro espaço. Com isso há diminuição da necessidade de transfusões (SHOKOUH-AMIRI *et al.*, 2000). A divisão de transplante da Universidade de Tennessee-Memphis, em estudo prospectivo comparando o transplante clássico com *bypass* e o *piggyback*, observou diminuição do tempo cirúrgico, da necessidade de transfusões, da permanência em unidade de terapia intensiva e hospitalar, resultando em redução do custo final do transplante no segundo método (SHOKOUH-AMIRI *et al.*, 2000).

Outros autores observaram melhor estabilidade cardiovascular, especialmente durante a fase anepática, devido a ausência de infusão de grandes volumes de fluidos, como também preservação mais adequada da função renal pela não oclusão da veia cava (ZIENIEWICZ *et al.*, 2002). Carvalho e colaboradores, comparando o método *piggyback* com o transplante convencional com BVV, verificaram uma maior incidência de infiltrado pulmonar no primeiro procedimento, apesar de não haver diferença entre os dois grupos na duração da ventilação mecânica, na ocorrência de falência respiratória, na permanência hospitalar e na mortalidade operatória (CARVALHO *et al.*, 1999).

Este grupo da UFC constatou uma reduzida necessidade de ventilação mecânica após a conclusão do transplante, sendo que um dos pacientes foi extubado no próprio centro cirúrgico, imediatamente após a conclusão do procedimento. Os demais foram extubados nas primeiras seis horas pós-cirurgia. Estes dados refletem o bom controle hemodinâmico, o baixo índice de transfusão de hemoderivados e uma cirurgia sem graves intercorrências (EVERSON & KAM, 2001).

No método *piggyback* original, a veia cava do enxerto é anastomosada na confluência da veia hepática média e esquerda. No entanto, alguns autores relataram o desenvolvimento de ascite maciça devido à pressão elevada nas veias hepáticas, quadro semelhante à síndrome de Budd-Chiari (PLEASS *et al.*, 1998). Outros modificaram esta técnica, utilizando somente a

veia hepática direita com prolongamento da incisão na superfície anterior da veia cava (GERBER et al., 2000; WU et al., 2001). Para evitar congestão do enxerto, Belghiti e colaboradores empregaram anastomose caval látero-lateral com ligadura dos cotos superior e inferior da veia cava, tendo como inconveniente desta técnica a oclusão parcial da veia cava (BELGHITI et al., 1992).

Para avaliar as complicações específicas do transplante de fígado com preservação da veia cava (*piggyback*), um estudo multicêntrico francês avaliou 1361 casos. O tipo de anastomose foi cavo-caval látero-lateral em 50,6% dos casos (n=689); em 42,7% (n=582), foi cava supra-hepática do enxerto com as 3 veias hepáticas e em 6,6% foi término-lateral (cava supra-hepática do enxerto com a cava do receptor). As principais complicações relacionadas ao método foram hemorragia per-operatória (3%) e obstrução do retorno venoso (1,5%). A mortalidade geral foi 0,7% (10/1361), porém aumentou consideravelmente para 18% no grupo de pacientes que apresentaram complicações cirúrgicas. O transplante ortotópico de fígado com preservação da veia cava é o método de escolha na França, compreendendo 80% dos transplantes deste estudo. Estes autores concluíram que complicações específicas deste método são raras, porém graves. Algumas dessas complicações podem ser prevenidas através da priorização da anastomose caval látero-lateral para enxertos de pequeno volume e da realização do transplante clássico nos casos de enxerto muito volumoso e no caso de fatores anatômicos desfavoráveis do receptor. Este trabalho retrospectivo define significantes vantagens em favor da anastomose caval látero-lateral em termos de complicações vasculares (NAVARRO et al., 1999). Atualmente, a maioria dos serviços que empregam esta técnica utiliza a confluência das 3 veias hepáticas (direita, esquerda e média) para a anastomose com a cava do enxerto (PARRILLA et al., 1999; AZOULAY et al., 2000).

Os seis casos apresentados por este grupo foram transplantados pela técnica de *piggyback*, sendo que em 4 pacientes a anastomose da cava do enxerto foi realizada com as 3 veias hepáticas. Os outros 2 casos, por receberem o fígado de doadores de menor peso, apresentaram uma boa compatibilidade entre a veia cava do enxerto e a junção das veias hepáticas esquerda e média, motivo pelo qual foi optado pela anastomose destes vasos. Em nenhum destes casos foi constatado complicação relacionada à drenagem venosa do enxerto, embora outros autores tenham observado tais complicações com a técnica de anastomose das veias hepáticas esquerda e média (PLEASS et al., 1998).

Uma outra vantagem importante da técnica *piggyback*, principalmente em países pobres como o Brasil e especialmente em regiões menos favorecidas como a Nordeste, é o custo final ser menor quando comparada com a técnica clássica com *bypass*. Dados da

Universidade de Tennessee, revelam que em média o custo de um transplante pelo primeiro método foi de 90.412 dólares americanos, enquanto que pelo segundo foi de 113.838 dólares (SHOKOUH-AMIRI, 2000). Outros autores também confirmaram o menor custo da técnica *piggyback* (REDDY *et al.*, 2000; ZIENIEWICZ *et al.*, 2002).

O custo médio dos três primeiros transplantes de fígado no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará foi R\$ 6.724,84. Estes custos foram os diretos e incluíram basicamente exames complementares, materiais hospitalares e medicamentos. Esses custos também não incluíram os honorários da equipe médica uma vez que os mesmos são custeados pela União. Como o SUS remunera em R\$ 51.899,46 cada transplante, este acaba por beneficiar também o Hospital do ponto de vista financeiro, além de agregar novas tecnologias que certamente serão utilizadas por outros setores.

As etiologias que indicaram o transplante nesse grupo de pacientes, foram cirrose pelo vírus C em 5 casos (84%) e falência hepática aguda por Doença de Wilson em 1 caso (16%). Em 131 casos da Stanford University, 84% eram portadores de hepatites virais crônicas, 22% de cirrose alcoólica e 16% de falência hepática aguda (BUSQUE *et al.*, 1998). Em outro trabalho da Universidade do Tennessee com 34 pacientes operados pela técnica *piggyback*, 44% tiveram o diagnóstico de cirrose pelos vírus C e B e 18% de cirrose alcoólica (SHOKOUH-AMIRI *et al.*, 2000). Os casos aqui relatados corroboram aqueles da literatura internacional, onde mais de 50% dos pacientes transplantados são portadores de hepatites virais, principalmente pelo vírus C.

A gravidade da doença hepática crônica evidenciada pela classificação de Child-Turcotte-Pugh (Anexo 1) nos transplantados pelo grupo da Universidade Federal do Ceará evidenciou 66,7% dos pacientes como Child C e 33,3% como Child B. Resultado semelhante foi encontrado pelo grupo da Universidade de Stanford, com 5% Child A, 27% Child B e 68% Child C (BUSQUE *et al.*, 1998).

Em todos os casos do grupo da UFC, foi possível realizar a hepatectomia do receptor com preservação da veia cava. Nos dados obtidos pela Universidade de Stanford com 131 casos, somente foi possível concluir a técnica de *piggyback* sem oclusão caval em 75% dos casos. Trinta e três transplantes (25%) foram convertidos para a técnica clássica com ressecção em bloco da veia cava com o fígado, sendo que em 20 deles foi necessário circulação extra-corpórea através de *bypass* veno-venoso. As razões da não realização da técnica *piggyback* foram achados anatômicos desfavoráveis em 22 dos 33 pacientes (67%). O achado principal foi a presença de densas aderências inflamatórias que causaram dificuldade técnica em liberar o fígado da veia cava retro-hepática, ocorrendo mais frequentemente em

pacientes com hepatites B e C. Outras razões anatômicas menos freqüentes foram a hipertrofia do lobo caudado envolvendo completamente a veia cava e o diâmetro da junção das veias hepáticas esquerda e média inadequado para acomodar a anastomose da veia cava do doador. Em outros 8 pacientes, a equipe cirúrgica optou precocemente pelo uso da técnica clássica com *bypass* veno-venoso pela descoberta de severa hipertensão portal com extensa circulação colateral. Outras causas incluíram sangramento durante a dissecação da veia hepática direita e cirurgia hepática prévia (BUSQUE *et al.*, 1998). Em um estudo randomizado italiano comparando *piggyback* com o método clássico com *bypass* veno-venoso, 10% (2) dos pacientes que inicialmente seriam operados pelo primeiro método foram convertidos para o segundo pela presença de um lobo caudado envolvendo a veia cava em um paciente e lesão de veia cava em outro (JOVINE *et al.*, 1997).

Shokouh-Amiri e colaboradores da Universidade de Tennessee, comparando a técnica *piggyback* (n = 34) com a técnica clássica com *bypass* veno-venoso (n = 56), relataram que em 13% dos casos a técnica *piggyback* foi convertida para a clássica com *bypass* devido ao diâmetro reduzido das veias hepáticas esquerda e média (SHOKOUH-AMIRI *et al.*, 2000).

Apesar do pequeno número de pacientes que compõe a amostra do grupo da UFC aqui apresentado, 5 desses pacientes eram portadores de hepatite viral, onde aderências inflamatórias são mais freqüentes. Mesmo assim, através de dissecação meticulosa e hemostasia rigorosa, foi possível utilizar a técnica *piggyback* em todos os casos, inclusive em um paciente com cirurgia prévia para hipertensão portal. O pequeno diâmetro da junção das veias hepáticas esquerda e média habitualmente não representa empecilho para a anastomose caval, sendo que a tendência atual é estender a venotomia até a veia hepática direita, tornando esta anastomose compatível em praticamente 100% dos casos (PARRILA *et al.*, 1999). No grupo da UFC, 4 dos 6 pacientes tiveram o retorno venoso restaurado através da anastomose da veia cava com as 3 veias hepáticas.

A hipertensão porta acentuada com circulação colateral não deve ser impedimento para o uso da técnica de *piggyback*, uma vez que pode ser reduzida no início da hepatectomia pela realização de um *shunt* porto-cava provisório. Após a retirada do fígado nativo e anastomose da veia cava do enxerto com as veias hepáticas do receptor, o *shunt* porto-cava é ligado e a anastomose portal término-terminal confeccionada (TZAKIS *et al.*, 1993; BELGHITI *et al.*, 1995; PLEASS *et al.*, 2000). A técnica de *piggyback* combinada à anastomose porto-cava temporária propicia melhor estabilidade hemodinâmica e oxigenação tissular (STEIB *et al.*, 1997). No presente grupo, não houve necessidade de anastomose porto-cava temporária em nenhum dos pacientes.

Um dos aspectos mais atraentes da técnica *piggyback* é a manutenção da estabilidade hemodinâmica sem a necessidade de infusão de grandes volumes de fluidos. O pinçamento da veia porta é bem tolerado em pacientes cirróticos devido à presença de colaterais porto-sistêmicas, bem como, pelo fato destes pacientes comumente apresentarem fluxo hépatofugal (FUGIMOTO et al., 1995). Esse método tem sido associado ao baixo uso de hemoderivados e a principal razão deve ser relacionada com a técnica da hepatectomia (LERUT et al., 1997). O *piggyback* evita a dissecação retrocaval e adrenal, ao mesmo tempo em que a separação da veia cava do fígado requer meticulosa hemostasia cirúrgica. Não há dissecação romba e consequentemente menos áreas cruentas são criadas. A não oclusão da veia cava previne exacerbação de sangramento dos tecidos lesados durante a fase anepática, que é mais curta com o *piggyback* (BUSQUE et al, 1998). Reddy e colaboradores utilizaram em média 15 concentrados de hemáceas por paciente em 40 transplantes com a técnica clássica com *bypass* veno-venoso, enquanto que em 36 casos operados pela técnica *piggyback*, a média de transfusões foi de 9 unidades por paciente (REDDY et al., 2000). Em 131 transplantes pela técnica *piggyback* realizados na Universidade de Stanford, 33 pacientes (34%) não receberam transfusão com concentrados de hemácias. A média de transfusões neste grupo foi de 2 unidades por paciente (BUSQUE et al, 1998). Em trabalho recente do grupo da Universidade do Tennessee, 34 pacientes transplantados pela técnica *piggyback* receberam em média 8,9 unidades de concentrados de hemácias por paciente (SHOKOUH-AMIRI et al., 2000).

Nos pacientes da Universidade Federal do Ceará, representando a experiência inicial do grupo com a técnica *piggyback*, a média de transfusões foi de apenas 2,6 concentrados de hemácias por paciente. Vale ressaltar que um dos pacientes não recebeu nenhuma transfusão de concentrado de hemácias no per-operatório. Essa média, apesar de refletir uma casuística pequena, foi semelhante ou inferior a dos centros de transplante acima citados. As razões para o baixo índice de transfusão devem, possivelmente, estar relacionadas à cuidadosa dissecação das estruturas do hilo hepático, associada a uma hemostasia rigorosa durante a liberação do fígado da veia cava retro-hepática. O sangramento da linha de sutura posterior da anastomose da veia cava com as veias hepáticas pôde ser rapidamente controlado, pois a técnica utilizada permitia a rotação cefálica do fígado por estar este órgão preso à veia cava somente por uma anastomose. Todos os esforços técnicos devem ser direcionados para uma boa hemostasia per-operatória, pois há uma relação inversa entre a quantidade de sangue administrada e a sobrevivência após o transplante de fígado (PALOMO SANCHEZ et al., 1998).

O tempo de cirurgia é sabidamente um fator importante na incidência de complicações pós-operatórias e na permanência em unidade de terapia intensiva (EVERSON & KAM).

É esperado que grupos com maior experiência na técnica *piggyback* apresentem um tempo cirúrgico menor. Na pequena casuística do grupo da Universidade Federal do Ceará (UFC), o tempo médio de cirurgia, compreendendo entre a incisão da pele até a síntese da parede abdominal, foi de 9,3 horas. O grupo da Universidade de Kentucky, com 36 casos operados, descreveu um tempo cirúrgico de 9,5 horas (REDDY et al., 2000). Já a Universidade de Tennessee com 34 transplantes pela técnica *piggyback*, apresentou um tempo médio de 7,08 horas (SHOKOUH-AMIRI et al., 2000). A Universidade de Stanford com uma experiência bem maior, de 131 transplantes realizados por este método, relatou um tempo cirúrgico de 8,6 horas (BUSQUE et al., 1998). O tempo cirúrgico médio da equipe da UFC mostrou-se equivalente aos acima citados, embora ainda seja um grupo iniciante.

A fase anepática compreende o tempo decorrido entre o pinçamento da veia porta seguido da hepatectomia do receptor, e a revascularização do enxerto após a anastomose caval e portal. A fase anepática é reduzida em até 60% com a técnica *piggyback* (SHOKOUH-AMIRI et al., 2000). O tempo médio desta fase na Universidade de Kentucky foi de 52 minutos e da Universidade de Tennessee 41 minutos (REDDY et al., 2000; SHOKOUH-AMIRI et al., 2000). No grupo da UFC, a fase anepática foi mais prolongada, com um tempo médio de 109 minutos, embora não tenha refletido na duração total da cirurgia. A causa provável dessa fase anepática prolongada foi a ligadura mais precoce da veia porta com o objetivo de facilitar a liberação do lobo caudado.

O tempo de isquemia fria que compreende o tempo decorrido entre o início da perfusão com solução de preservação pela aorta do doador até a reperfusão portal no receptor, é geralmente aceito como um fator determinante na qualidade do enxerto no transplante de fígado (SCHON et al., 1998). Embora, a definição do limite máximo de isquemia fria ao qual o fígado pode ser submetido sem prejuízo de suas funções ainda não ter sido estabelecido, triagens clínicas com a solução da Universidade de Wisconsin sugerem que a preservação por até 24 horas pode ser usada rotineiramente sem efeitos deletérios na função do enxerto (FURUKAWA et al., 1991). No entanto a maior parte dos grupos não recomenda transplantar enxertos preservados por mais de 12 horas (ADAM et al., 1992). A lesão do epitélio sinusoidal hepático que ocorre após esse período é o efeito primário da injúria de isquemia-reperfusão, causando severo comprometimento da microcirculação hepática e consequentemente de sua viabilidade (SCHON et al., 1998).

Em um estudo clínico com 45 pacientes, um cateter de termomodificação foi inserido dentro do segmento hepático IV b durante o transplante e a microcirculação hepática foi quantificada por 60 minutos após a reperfusão arterial. Nesse estudo, o tempo médio de

isquemia fria foi de 10,8 horas, variando de 4,5 a 24 horas. Houve uma correlação negativa significativa entre a duração da preservação fria e a perfusão da microcirculação hepática, atingindo valores críticos naqueles pacientes com enxertos com mais de 10 horas de isquemia fria. Os autores desse estudo concluíram que a qualidade do enxerto foi significativamente reduzida somente quando o tempo de isquemia fria foi superior a 10 horas (KLAR *et al.*, 1998).

O tempo médio de isquemia fria foi de 8,6 horas em 34 transplantes realizados pela técnica de *piggyback* na Universidade de Tennessee (SHOKOUH-AMIRI *et al.*, 2000). O grupo da Universidade Federal do Ceará, com o objetivo de reduzir o tempo de isquemia fria, iniciou a cirurgia do receptor logo após a equipe de captação confirmar a boa perfusão do órgão. Apesar de ser a experiência inicial, o tempo médio de isquemia fria foi de 7,5 horas, compatível com os resultados dos outros centros citados acima.

Em relação ao perfil enzimático no pós-operatório, foi observado uma diminuição significativa de AST e ALT entre o 1º e 11º dia ($P < 0,05$) em 5 casos, sendo que o INR evoluiu para a normalização entre o dia 1º e 5º dia nestes pacientes ($P < 0,05$). Diferentemente das outras enzimas, a GGT aumentou de modo significativo entre o 1º e 11º dia ($P < 0,05$). Estes 5 pacientes evoluíram bem e receberam alta entre 10 e 16 dias. AST geralmente é a primeira enzima a retornar aos níveis normais no pós-operatório do transplante, geralmente entre 5 e 10 dias. As demais enzimas só normalizam seus níveis após duas semanas (EVERSON & KAM, 2001).

Apesar da evolução inicialmente favorável do 4º caso com redução inicial das enzimas hepáticas, houve uma elevação abrupta das transaminases no 6º dia de pós-operatório. Nessas situações, o diagnóstico mais provável é trombose de artéria hepática. Devido a esta hipótese, foi realizada ultrasonografia com *doppler* que mostrou fluxo habitual pela artéria hepática e veia porta. Do mesmo modo, a arteriografia evidenciou a fluxo normal e ausência de estenose na anastomose da artéria hepática comum do enxerto com a artéria hepática direita originada da artéria mesentérica superior, afastando a possibilidade de complicações vasculares. A biópsia hepática percutânea evidenciou áreas importantes de isquemia, inclusive no espaço portal e ausência de rejeição celular aguda. O paciente, evoluiu com hemorragia digestiva por varizes de esôfago, choque e óbito no 9º dia. A necrópsia revelou isquemia e necrose hepática com ausência de trombos na veia porta e artéria hepática. A causa mais provável do óbito foi disfunção tardia do enxerto.

Mesmo com os grandes avanços na última década, a disfunção primária do fígado continua sendo a mais grave complicação imediata após o transplante ortotópico de fígado,

acarretando significativa morbidez e mortalidade (BROKELMAN *et al.*, 1999). É bem conhecida e freqüentemente descrita na literatura a não função primária do enxerto, que leva a morte se um re-transplante de urgência não for realizado (MAZARIEGOS *et al.*, 1999). No entanto, outras formas menos graves chamadas disfunção primária e função inicial pobre (FIP) podem evoluir tanto com recuperação da função hepática, como com óbito ou necessidade de retransplante na primeira semana. A FIP é definida como AST acima de 2.000 unidades e tempo de protrombina acima de 16 segundos no 2º ao 7º dia pós-operatório (BROKELMAN *et al.*, 1999). A disfunção primária incide em 5 a 35% dos transplantes de fígado, dependendo dos critérios usados para diagnóstico. Fatores do doador, como idade acima de 65 anos, sódio sérico acima de 170 meq/L, esteatose hepática e longa permanência em unidades de terapia intensiva são incriminados (MARKMANN *et al.*, 2001). Fatores de preservação como isquemia fria acima de 16 horas são também citados (AVOLIO *et al.*, 1999). Alguns autores afirmam que a qualidade do enxerto é significativamente reduzida quando o tempo de isquemia fria é superior a 10 horas (KLAR *et al.*, 1998). No 4º caso relatado, foram encontrados como fatores adversos um tempo de isquemia fria de 12 horas e níveis séricos de sódio do doador de 175 mEq/L. Não foi encontrada na literatura pesquisada, descrição desse tipo de disfunção primária tardia.

A 5ª paciente, de 15 anos, tinha quadro clínico de falência hepática aguda secundária à Doença de Wilson e foi priorizada na lista. Apresentava-se por ocasião do transplante com hiperbilirrubinemia (30 mg/dl), atividade de protrombina de 7% com INR acima de 6 e encefalopatia grau III (Anexo 2). A paciente foi transplantada 48 horas depois da inscrição como urgência absoluta. Evoluiu no pós-operatório imediato com níveis elevados das transaminases, que foram progressivamente diminuindo no decorrer do tempo (figuras 17 e 18). Apresentou ainda, ao redor do 10º dia, quadro séptico grave com pneumonia, necessitando de ventilação mecânica por 48 horas. A etiologia provável foi citomegalovírus, uma vez que a IgM tornou-se positiva para o vírus. A hemocultura foi positiva em 3 amostras para fungo. Além disso, a punção aspirativa de líquido peritonal mostrou bactérias Gram negativas. Após o tratamento de amplo espectro por 14 dias com imipenem, fluconazol e ganciclovir, a paciente recebeu alta hospitalar no 29º dia de pós-operatório em excelente condição clínica. A evolução satisfatória deste 5º caso somente foi possível devido ao surgimento precoce de um doador para que o transplante pudesse ser realizado em uma fase sem falência de múltiplos órgãos. Outro aspecto essencial foi a assistência pós-operatória contínua que possibilitou o diagnóstico precoce das infecções com tratamento imediato.

A sobrevida após transplante de pacientes portadores de falência hepática aguda depende do estágio da encefalopatia, da causa da doença hepática e do grau de falência dos demais órgãos. A sobrevida é muito reduzida na encefalopatia grau IV. Em uma série de 116 pacientes que receberam transplante, a taxa de sobrevida de um ano foi de 68%. A principal causa de morte foi a sepse e a falência de múltiplos órgãos (BISMUTH *et al.*, 1995). Apesar da apropriada seleção dos pacientes e do manuseio adequado das complicações, muitos pacientes não recebem o transplante a tempo por falta de órgãos. Somente 40 a 60% dos pacientes listados são atualmente transplantados (CASTELLS *et al.*, 1993).

As complicações tardias, após 30 dias, ocorridas em 2 pacientes foram decorrentes de fístulas biliares. O 2º paciente apresentou colestase no 32º dia de pós-operatório. A ultrasonografia e a tomografia computadorizada revelaram dilatação das vias biliares intra-hepáticas e coleção líquida sub-hepática. Foi realizada drenagem percutânea com aspiração de 2300 ml de bile. Quando complicações biliares são suspeitadas após transplante de fígado, a colangiopancreatografia endoscópica retrograda (CPER) identifica as anormalidades e oferece múltiplas opções terapêuticas, como dilatação de estenoses, implante de próteses e esfincterectomia (RERKNIMITR *et al.*, 2002). Neste caso, a CPER evidenciou fístula biliar com acotovelamento do ducto biliar, que impossibilitou a passagem de uma prótese. Por este motivo, indicou-se exploração cirúrgica, onde foi confirmada necrose do colédoco distal do enxerto, sendo tratado por hepaticojejunoanastomose em Y de Roux. O paciente evoluiu sem novas complicações, o ultrassom com *doppler* evidenciou fluxo normal pela artéria hepática e atualmente, o paciente encontra-se assintomático e com enzimas hepáticas normais.

Em 1976, Calne afirmou que a “anastomose biliar era o calcanhar de Aquiles do transplante de fígado” (CALNE, 1976). Decorridos 26 anos de progresso na área dos transplantes, as complicações biliares permanecem como um grande desafio, devido ao elevado índice de perda do enxerto. Baseado em dados da literatura, essas intercorrências acontecem em cerca de 10 a 30% dos transplantes (KRAWCZYK *et al.*, 2000).

A técnica mais comumente usada para reconstrução das vias biliares no transplante de fígado é a colédoco-colédoco anastomose término-terminal com ou sem dreno de Kehr (KRAWCZYK *et al.*, 2000). Em trabalho randomizado multicêntrico recentemente realizado na França, comparando a anastomose biliar término-terminal com e sem dreno, foi constatado um número menor de complicações biliares no grupo sem dreno (SCATTON *et al.*, 2001). No caso aqui discutido, a causa da necrose do colédoco do enxerto foi, provavelmente, pela dissecação excessiva da via biliar durante a captação ou durante o preparo no banco, ocasionando lesão isquêmica.

A outra complicação tardia foi no 3º paciente e manifestou-se clinicamente ao redor do 42º dia como colestase. A tomografia computadorizada (TC) de abdome revelou coleção líquida encapsulada sub-hepática (figura 14). Nesta ocasião, foi realizada punção abdominal guiada por ultrassom com aspiração de 400 ml de secreção biliar. Foi indicada CPER que mostrou estenose e rotação ao nível da anastomose biliar, não transponível pelo fio guia. Como o paciente, após a aspiração da coleção biliar, apresentou melhora evidente do quadro de colestase, com normalização de bilirrubina e queda progressiva dos níveis de transaminases, fosfatase alcalina e gamaglutamiltranspeptidase, decidiu-se por conduta conservadora e acompanhamento ambulatorial. No entanto, 15 dias depois o paciente voltou a apresentar o mesmo quadro clínico com icterícia e prurido, sendo indicada exploração cirúrgica, ocasião em que foi constatada a presença de um pseudocisto biliar e necrose de toda a via biliar extra-hepática do enxerto. O pseudocisto biliar foi ressecado parcialmente junto com a via biliar necrosada e sua cápsula utilizada na confecção de uma anastomose com uma alça jejunal em Y de Roux (figura 15). Durante a cirurgia, não foi possível palpar pulso no hilo hepático. No pós-operatório, o paciente evoluiu com queda progressiva das enzimas hepáticas e sem complicações. Posteriormente, a arteriografia do tronco celíaco confirmou a trombose de artéria hepática com artéria esplênica pérvia (Figura 13). Geralmente, as complicações biliares após trombose tardia da artéria hepática são tratadas por dilataçãopercutânea com implante de drenos tubulares (TORRAS *et al.*, 1999). Não foram encontradas, na literatura pesquisada, descrições sobre pseudocisto biliar associado a trombose de artéria hepática.

A mais freqüente complicação vascular após o transplante ortotópico de fígado é a trombose de artéria hepática e está associada a alta incidência de falência do enxerto e mortalidade (TZAKIS *et al.*, 1985). Por isto é, juntamente com a disfunção primária, a principal indicação de retransplante (BIGGINS *et al.*, 2002). Em uma grande série de 4.000 transplantes da Universidade de Pittsburgh, 774 pacientes (19,4%) receberam um segundo transplante. Cerca de um terço das indicações de retransplante foi trombose de artéria hepática (KASHYAP *et al.*, 2001). A isquemia e a necrose do enxerto hepático são as conseqüências usuais da trombose arterial precoce, enquanto complicações biliares e sepse são as apresentações da trombose arterial tardia (HIDALGO *et al.*, 1999). Em outra série de 475 transplantes, foram encontrados 35 pacientes (7,5%) com trombose de artéria hepática, sendo que a trombose tardia ocorreu em 19 desses pacientes, incidindo entre 2 e 79 meses após o transplante. Destes 19 casos, 9 pacientes (47%) estão assintomáticos e não necessitaram de tratamento, enquanto que os outros 10 estão sintomáticos e 6 necessitaram de retransplante

(TORRAS *et al.*,1999). Os principais fatores de risco para essa complicação são o pequeno diâmetro dos vasos anastomosados, especialmente em crianças, um tempo de isquemia fria prolongada, incompatibilidade ABO, idade do doador, erros técnicos, episódios de rejeição celular aguda, tipo de anastomose realizada e variações anatômicas (PAWLAK *et al.*, 2000). Outro autor relata como fator de risco a necessidade maior de transfusão de concentrados de hemácias durante o transplante (ABOU EL-ELLA *et al.*, 2001). Em conclusão, pode-se afirmar que a maioria dos pacientes com trombose de artéria hepática necessita de retransplante para tratar as complicações biliares (STANGE *et al.*, 2001). Em uma série brasileira de 169 transplantes, foi encontrada 8,8 % de trombose arterial (COELHO *et al.*, 2001). Este 3º paciente enquadra-se no diagnóstico de trombose tardia de artéria hepática, não tendo sido encontrados fatores específicos do doador ou do receptor que pudessem ter contribuído para esta complicação. No entanto, é possível que a coleção biliar na topografia do hilo hepático, tenha causado fenômenos inflamatórios e compressão, podendo ter influenciado no desenvolvimento da trombose arterial tardia. No momento, este paciente encontra-se com boa função hepática e discreta colestase, mas realizando normalmente suas atividades. Foi inscrito inicialmente para retransplante e o procedimento será realizado dependendo da evolução subsequente.

Concluindo, o grupo da UFC obteve em sua experiência inicial 100% de sucesso técnico e 83,3 % de sobrevivência dos pacientes até o presente momento. O serviço é pioneiro no Estado do Ceará e apresenta experiência reduzida, mas provavelmente com o decorrer do tempo e um maior número de transplantes, estes resultados sejam aprimorados.

Atualmente, após 6 meses do início do programa de transplante de fígado da UFC, 20 pacientes estão cadastrados na lista única da Central de Transplantes do Ceará à espera de um fígado de doador cadavérico. Cerca de mais 10 pacientes estão concluindo os exames complementares de rotina para poderem ser inscritos no programa. É importante salientar que 2 pacientes cearenses previamente listados no Estado de São Paulo e ocupando posições na fila superior ao número 700, portanto com pouca perspectiva real de alcançarem a data do transplante com vida, optaram pela transferência para o este centro. Por outro lado, apesar da recente implantação deste serviço de transplante de fígado, 3 pacientes faleceram na lista de espera enquanto aguardavam por um órgão compatível. O fator limitante para o crescimento do número de transplantes e, obviamente, para diminuir a mortalidade na lista de espera é o número reduzido de doadores concretizados no Estado (inferior a 5 por milhão de habitante por ano). É imprescindível que campanhas bem idealizadas sejam promovidas, mostrando a segurança do diagnóstico e a irreversibilidade da morte encefálica, ao mesmo tempo em que

ênfatem a lisura do transplante de 6rg6os no Brasil, onde em hip6tese alguma h6 prioriza76o de ordem social ou econ6mica.

Desde maio de 2002, a popula76o do Estado do Cear6 disp6e do 6nico tratamento curativo para as doen7as hep6ticas terminais, o transplante de f6gado, n6o havendo mais necessidade de se inscreverem na lista abarrotada de outros estados.

7. Conclusão

O presente trabalho demonstrou a exequibilidade e a eficiência na implantação de um programa de transplante ortotópico de fígado humano no Hospital Universitário Wálter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, propiciando a única opção terapêutica para os pacientes portadores de doenças hepáticas terminais do Estado do Ceará.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU EL-ELLA K, AL SEBAYEL M, RAMÍREZ C, HUSSEIN R. Outcome and risk factors of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation in adults. **Transplant Proc** 2001; 33: 2712-2713.

ADAM R, BISMUTH H, DIAMOND T, DUCOT B, MORINO M, ASTARCIOGLU I, JOHANN M, AZOULAY D, CHICHE L, BAO YM. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. **Lancet**. 1992 Dec 5;340(8832):1373-6.

AMMOR M, CREPUT A, DURRBACH D, SAMUEL F, VON EY F, HIESSE C, DROUPY S, KRIAA F, KREIS H, BENOIT G, BLANCHET P, BISMUTH H, CHARPENTIER B. Mortality and long term outcome of combined liver and kidney transplantations. **Transplant Proc** 2001; 33: 1179-1180.

ANSELMO DM, BAQUERIZO A, GEEVARGHESE S, GHOBRIAL RM, FARMER DG, BUSUTTIL RW. Liver transplantation at Dumont-UCLA Transplant Center: an experience with over 3.000 cases. **Clin Transpl** 2001; 179-186.

ARIAS J, ALLER MA, RODRÍGUEZ J, ESTÉBANEZ E, JIMÉNEZ G, DURÁN M, ARIAS JI, TIMONEDA FL, LORENTE L, TEJERO E, BRANDAU D, DURÁN H. Trasplante ortotópico de hígado en el cerdo: monitorización cardiovascular peroperatoria. **Rev Esp Enf Ap Digest**, 1986; 69: 1-8.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes**. Ano VIII, no 1, janeiro/março 2002.

AVOLIO AW, AGNES S, CHIRICO ASA, CASTAGNETO M. Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault? **Transplant Proc** 1999; 31: 434-436.

AZOULAY D, CASTAING D, ADAM R, SAVIER E, DELVART V, KARAM V, MING BY, DANNAOUI M, KRISSAT J, BISMUTH H. Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes. **Ann Surg** 2001; 223: 565-574.

AZOULAY D, SAMUEL D, ADAM R, SAVIER E, KARAM V, DELVARD V, SALIBA F, ICHAI P, ROCHE B, FERAY C, VALLEE JC, SMAIL A, CASTAING D, BISMUTH H. Paul Brousse liver transplantation: the first 1,500 casos. **Clin Transpl** 2000; 273-280.

BELGHITI J, NOUN R, SAUVANET A. Temporary portacaval anastomosis with preservation de caval flow during orthotopic liver transplantation. **Am J Surg** 1995; 169-277.

BELGHITI J, PANIS Y, SAUVANET A, GAYET B, FEKETE F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. **Surg Gynecol Obstet**. 1992 Sep;175(3):270-2.

BENICHOU J, HALGRIMSON CG, WEIL R 3RD, KOEP LJ, STARZL TE. Canine and human liver preservation for 6 to 18 hr by cold infusion. **Transplantation**. 1977 Dec;24(6):407-11.

BERISA F, CIENFUEGOS JA, PÉREZ MORA N, TENDILLO FJ, ARDAIZ J, CASTILLO-OLIVARES, AVELLO F. Modelo anestésico en el transplante ortotópico de hígado en el cerdo. **Rev Española Anest Rean** 1986; 33: 213-219.

BIGGINS SW, BELDECOS A, RABKIN JM, ROSEN HR. Retransplantation for hepatic failure: prognostic modelling and ethical considerations. **Liver Transpl** 2002; 8: 313-322.

BISMUTH H, MARINO M, CASTAING D. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor. **Br J Surg** 1989. 76: 722-724.

BISMUTH H, SAMUEL D, CASTAING D, ADAM R, SALIBA F, JOHANN M, AZOULAY D, DUCOT B, CHICHE L. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. **Ann Surg**. 1995 Aug;222(2):109-19.

BOYER TD. Natural history of portal hypertension. **Clin Liver Dis** 1997; 1:31-35.

BROELSCH CE, EMOND JC, WHITINGTON PF, THISTLETHWAITE JR, BAKER AL, LICHTOR JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary

orthotopic grafts, and living related segmental transplants. **Ann Surg.** 1990 Sep;212(3):368-75; discussion 375-7.

BROKELMAN W, STEL AL, PLOEG RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. **Transplant Proc** 1999; 31: 2087-2090.

BUSQUE S, ESQUIVEL CO, CONCEPTION W, SO SAMUEL KS. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. **Transplantation** 1998; 65: 77-82.

BUSUTTIL RW, GOLDSTEIN LI, DANOVIRCH GM, AMENT ME, MEMSIC LD. Liver transplantation today. **Ann Intern Med** 1986; 104: 377-389.

BUSUTTIL RW, GOSS JA. Split liver transplantation. **Ann Surg** 1999; 229: 313-321.

CACCIARELLI TV, KEEFE EB, MOORE DH, BURNS W, CHULJIAN P, BUSQUE S, CONCEPCION W, SO SK, ESQUIVEL CO. Primary liver transplantation without transfusion of red blood cells. **Surgery** 1996; 120: 698-705.

CALNE RY, ROLLES K, WHITE DJ, THIRU S, EVANS DB, MCMASTER P, DUNN DC, CRADDOCK GN, HENDERSON RG, AZIZ S, LEWIS P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. **Lancet.** 1979 Nov 17;2(8151):1033-6.

CALNE RY, WHITE DJ, ROLLES K, SMITH DP, HERBERTSON BM. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. **Lancet** 1978; 1: 1183-1185.

CALNE RY, WHITE DJ, THIRU S, EVANS DB, MCMASTER P, DUNN DC, CRADDOCK GN, PENTLOW BD, ROLLES K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978; 2: 1323-1327.

CALNE RY, WHITE HJ, YOFFA DE, BINNS RM, MAGINN RR, HERBERTSON RM, MILLARD PR, MOLINA VP, DAVIS DR. Prolonged survival of liver transplants in the pig. **Br Med J.** 1967 Dec 16;4(580):645-8.

CALNE RY, WILLIAM R. Liver transplantation in man. Observations on technique and organization in five cases. **Br Med J** 1968; 4: 535-540.

CALNE RY. Experimental Background. **In: Calne RY, Liver Transplantation.** Nueva York, Grune Stratton, 1983; 3-7.

CANNON JA. Brief report. **Transplant Bull** 1956; 3:7.

CARVALHO EM, MASSAROLLO PCB, ISERN MRM, TOLEDO NS, KAWACAMA J, MIES S, RAIA S. Pulmonary evolution in conventional liver transplantation with venovenous bypass and the piggyback method. **Transplant Proc** 1999; 31: 3064-3066.

CASTELLS A, SALMERON JM, NAVASA M, RIMOLA A, SALO J, ANDREU H, MAS A, RODES J. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. **Gastroenterology.** 1993 Aug;105(2):532-8.

COELHO JCU, MATIAS JEF, PAROLIN MB, MARTINS EL, SALVALAGGIO PRO, GONÇALVES CG. Complicações vasculares pós-transplante hepático. **Rev Col Bras Cir** 2001; 27: 378-382

CORDIER G, GARNIER H, CLOT J.P, CAMPLEZ P, GORIN J.P, CLOT P, RASSINIER JP, NIZZA M, LEVY R. La greffe de foie orthotopique chez le pore. **Premiers resultats. Mem. Acad. Chir** 1966 ; 92: 799-807.

D'ALBUQUERQUE LAC, MENICONI MTM, COPSTEIN JLM et col. Transplante Ortotópico de Fígado: Bases Técnicas. **In: Silva AO, D'Albuquerque LAC. Doenças do fígado.** Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 928-963.

DE FRANCHIS R, PRIMIGNANI M. Why do varices bleed? **Gastroenterol Clin North Am.** 1992 Mar;21(1):85-101.

EISEMAN B, KNIPE P, KOH Y, NORMELL L, SPENCER FC. Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver. **Ann Surg** 1963; 157:532-547.

EMOND JC, WHITINGTON PF, THISTLETHWAITE JR, CHERQUI D, ALONSO EA, WOODLE IS, VOGELBACH P, BUSSE-HENRY SM, ZUCKER AR, BROELSCH CE. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting. **Ann Surg**. 1990 Jul;212(1):14-22.

ESTRIM JA, BELANI KG, ASCHER NL, LURA D, PAYNE W, NAJARIAN JS. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of the major vessels during liver transplantation. **Transplant Proc** 1989; 21:3500.

EVERSON GT & KAM I. Immediate postoperative. **In: Maddrey WC, Schiff ER, Sorrell MF. Transplantation of the liver**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.131-162.

FLEITAS MG, CASANOVA D, MARTINO E, MAESTRE JM, HERRERA L, HERNANZ F, RABANAL JM, PULGAR S, SOLARES G. Could the piggyback operation in liver transplantation be routinely used ? **Arch Surg** 1994; 129:842-845.

FUJIMOTO M, MORIYASU F, NADA T, SUGINOSHITA Y, ITO Y, NISHIKAWA K, SOMEDA H, OKUMA M, INOMATA Y, OZAKI N. Influence of spontaneous portosystemic collateral pathways on portal hemodynamics in living-related liver transplantation in children. Doppler ultrasonographic study. **Transplantation**. 1995 Jul 15;60(1):41-5.

FURUKAWA H, TODO S, IMVENTARZA O, CASAVILLA A, WU YM, SCOTTI-FOGLIENI C, BROZNICK B, BRYANT J, DAY R, STARZL TE. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. **Transplantation**. 1991 May;51(5):1000-4.

FUSTER J, GARCIA-VALDECASAS, GRANDE LUIS, TABEL J, BRUIX J, ANGLADA T, TAURÁ P, LACY AM, GONZÁLEZ X, VILANA R, BRU C, SOLÉ M, VISA J. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. **Ann Surg** 1996; 223:297-302.

GARNIER, H.; CLOT, J.P.; BERTRAND, M.; CAMPLEZ, P.; KUNLIN, A.; GORIN, J.P.; LE GOAZIOU, F.; LEVY, R.; CORDIER, G. – Biologie experimentale: greffe de foie chez le porc; approche chirurgicale. **C R Acad Sci**, 260:5621-3, 1965.

GARNIER, H.; CLOT, J.P.; BERTRAND, M.; CAMPLEZ, P.; KUNLIN, A.; GORIN, J.P.; LE GOAZION, F.; LEVY, R.; CORDIER, G.; CHOMETTE, G. – Orthotopic transplantation of the porcine liver. **Surg Gynec Obstet**, 130:105-11, 1970.

GERBER DA, PASSANNANTE A, ZACKS S, JOHNSON MW, SHRESTHA R, FRIED M, FAIR JH. Modified piggyback technique for adult orthotopic liver transplantation. **J Am Coll Surg** 2000; 191:585-589.

GILBERT JR, PASCUAL M, SCHOENFELD DA, RUBIN RH, DELMONICO FL, COSIMI AB. Evolving trends in liver transplantation: an outcome and charge analysis. **Transplantation** 1999; 67:246-253.

GONZÁLEZ FX, GARCIA-VALDERCASAS JC, GRANDE L, PACHECO JL, CUGAT E, FUSTER J, LACY AM, TAURÁ P, LÓPEZ-BOADO MA, RIMOLA A, VISA J. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. **Liver Transpl Surg** 1998; 4:133-140.

GRACE ND, BHATTACHRYA K. Pharmacologic therapy of portal hypertension and variceal hemorrhage. **Clin Liver Dis** 1997; 1:59.(não tem na net)

GREWAL HP, SHOKOUH-AMIRI MH, VERA S, STRATTA R, BAGOUS W, GABER O. Surgical technique for right lobe adult living donor liver transplantation without venovenous bypass or portocaval shunting and with duct-to-duct biliary reconstruction. **Ann Surg** 2001; 233:502-508.

GRIFFITH BP, SHAW JR BW, HARDESTY RL, IWATSUKI S, BAHNSON HT, STARZL TE. Venovenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. **Surg Gynecol Obstet** 1985; 160:271-272.

HARPER AM, ROSENDALE JD. The UNOS OPTN waiting list and donor registry. **Clin Transplant** 1997; 61-80.

HASHIKURA Y, MAKUUCHI M, KAWASAKI S, MATSUNAMI H, IKEGAMI T, NAKAZAWA Y, KIYOSAWA K, ICHIDA T. Successful living related partial liver transplantation to on adult patient. **Lancet** 1994; 343:1233-1234.

HEMMING AW, CATTRAL MS, REED AI, VAN DER WERF WJ, GREIG PD, HOWARD RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Ann Surg** 2001; 233:652-659.

Hepatogastroenterology. 1998 Jul-Aug;45(22):1026-33.

HIDALGO E, CANTARELL C, CHARCO R, MURIO E, LÁZARO JL, BILBAO I, MARGARIT C. Risk factors for late hepatic artery thrombosis in adult liver transplantation. **Transplant Proc** 1999; 31:2416-2417.

INOMATA Y, TANAKA K, OKAJIMA H, UEMOTO S, OZAKI N, EGAWA H, SATOMURA K, KIUCHI T, YAMAOKA Y. Living related liver transplantation for children younger than year old. **Eur J Pediatr Surg** 1996; 6:148-151.

IWATSUKI S, STARZL TE, TODO S, GORDON RD, ESQUIVEL CO, TZAKIS AG, MAKOWKA L, MARSH JW, KONERU B, STIEBER A, KLINTMALM GB, HUSBERG B. Experience in 1.000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. **Transplant Proc** 1988; 20 (suppl 1): 498-504.

JAMIESON NV, SUNDBERG R, LINDELL S, CLAESSION K, MOEN J, VREUGDENHIL PK, WIGHT DG, SOUTHARD JH, BELZER FO. Successful 24 to 30 hour preservation of the canine liver: a preliminary report. **Transplant Proc** 1988; 20: 945-947.

JOVINE E, MAZZIOTTI A, GRAZI GL, ERCOLANI G, MASETTI M, MORGANTI M, PIERANGELI F, BEGLIOMINI B, MAZZETI PG, ROSSI R, PALADINI R, CAVALLRI A. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomised trial. **Transpl Int** 1997; 10: 109-112.

KALAYOGLU M, SOLLINGER WH, STRATTA RJ, D'ALESSANDRO AM, HOFFMAN RM, PIRSCH JD, BELZER FO. Extended preservation of the liver for clinical

transplantation. **Lancet** 1988; 1:617-619.

KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, KREMERS W, THERNEAU TM, KOSBERG CL, DAMICO G, DICKSON ER, KIM WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology** 2001; 33: 464-470.

KANG YG, FREEMAN JA, AGGARWAL S, DEWOLF AM. Hemodynamic instability during liver transplantation. **Transplant Proc** 1989; 21:3489.

KASHYAP R, JAIN A, REYES J, DEMETRIS AJ, ELMAGD KA, DODSON SF, MARSH W, MADARIAGA V, MAZARIEGOS G, GELLER D, BONHAM CA, CACCIARELLI T, FONTES P, STARZL, FUNG JJ. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. **Transplant Proc**; 33: 1486-1487.

KEEFE EB. Liver transplantation at the millennium: past, present, and future. **Clin Liver Dis** 2000; 4:241-255.

KEEFE EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. **Gastroenterology** 2001; 120: 749-762.

KEEFE EB. Selection of patients for liver transplantation. **In: Maddrey WC, Sorrel MF. Transplantation of the liver.** 2nd ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1995. p. 13-60.

KHANNA A, JAIN A, EGHTEHAD B, RAKAELA J. Liver transplantation for metabolic liver diseases. **Surg Clin North Am** 1999; 79:153-162.

KLAR E, ANGELESCU M, ZAPLETAL C, KRAUS T, BREDET M, HERFARTH C. Definition of maximum cold ischemia time without deduction of graft quality in clinical liver transplantation. **Transplant Proc** 1998; 30:3683-3685.

KLINTMALM GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Ann Surg** 1998; 228:479-490.

KRAWCZYK M, NYCKOWSKI P, ZIENIEWICZ K, PAWLAK B, MICHALOWICZ B,

MALKOWSKI P, PALUSZKIEWICZ R, PACZEK L, WROBLEWSKI T, PACHO R, GRZELAK W, GACKOWSKI W, PSZENNY C, SKWAREK A. Biliary complications following liver transplantation. **Transplant Proc** 2000; 32:1429-1431.

KUSTER GGR & WOODS JE. Auxiliar liver transplantation in the dog as temporary support in acute fulminating hepatic necrosis. **Ann. Surg** 1972; 176: 732-735.

LACAILLE F, SOKAL E. Living-related liver transplantation. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2001; 33: 431-438.

LACERDA CM, MELO PSV, AMORIM A, CARVALHO G, PEREIRA LB. The left gastric vein as na alternative to portal reconstruction in orthotopic liver transplantation. **Transplant Proc** 2002; 1216-1217.

LANGNAS AN, MARUJO WC, STRATTA RJ, WOOD RP, RANJAN D, OZAKI C, SHAW BW JR. A selective approach to preexisting portal vein thrombosis in patients undergoing liver transplantation. **Am J Surg.** 1992 Jan;163(1):132-6.

LERUT JP, MOLLE G, DONATACCIO M, DE KOCH M, CICCARELLI O, LATERRE PF, VAN LEEUW V, BOURLIER P, DE VILLE DE GOYET J, REDING R, GIBBS P, OTTE JB. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? **Transpl Int** 1997; 10: 171-179.

LEVY MF, SOMASUNDAR PS, JENNINGS LW, JUNG GJ, MOLMENTI EP, FASOLA CG, GOLDSTEIN RM, GONWA TA, KLINTMALM GB. The elderly liver transplant recipient: a call for caution. **Ann Surg.** 2001 Jan;233(1):107-13.

LIVER TRANSPLANTATION, CONSENSUS CONFERENCE. **J Am Med Ass** 1983; 250: 2961-2964

LLUCH M, RUZ A, VARO E, RUFÍAN S, VALDIVIA J, GIMÉNEZ A. Alteraciones hemodinámicas en el trasplante de hígado en cerdos anestesiados con isoflurano. **Rev Esp Anestesiol Reanim** 1990; 37:200-204.

LO CM, FAN ST, LIU CL, WEI WL, CHAN JK, FUNG , WONG J. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. **Ann Surg** 1997; 226:261-269.

LOINAZ C, GÓMEZ R, JIMÉNEZ C, GONZÁLEZ-PINTO I, GARCIA I, GIMENO A, MARQUÉS E, RODRIGUEZ D, MORENO GONZÁLEZ E. Liver transplantation in patients with portal thrombosis: results in 76 patients. **Transplant Proc** 2002; 34: 248-249.

LUCEY MR, BROWN KA, EVERSON GT, FUNG JJ, GISH R, KEEFE EB, KNETEMAN NM, LAKE JR, MARTIN P, SCHIFFMAN ML, SO SK, WIESNER RH. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of liver Diseases. **Liver Transpl Surg** 1997; 3:628-637.

MAKUUCHI M, TAKAYAMA T, KUBOTA K, KIMURA W, MIDORIKAWA Y, MIYAGAWA S, KAWASAKI S. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma -- Japanese experience. **Hepatogastroenterology**. 1998 Aug;45 Suppl 3:1267-74.

MARCOS A, HAM JM, FISHER RA, OLZINSK AT, POSNER MP. Single-center analysis of the first 40 adult-to-adult living donor liver transplants using the right lobe. **Liver Transpl** 2000; 6:296-301.

MARCOS A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. **Liver transpl** 2000; 6:3-20.

MARKMANN JF, MARKMANN JW, MARKMANN DA, BACQUERIZO A, SINGER J, HOLT CD, GORNBEIN J, YERSIZ H, MORRISSEY M, LERNER SM, MCDIARMID SV, BUSUTTIL RW. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. **Transplantation** 2001; 72:1113-1122.

MAZARIEGOS GV, MOLMENTI EP, KRAMER DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. **Surg Clin North Am** 1999; 79: 109-129.

MAZZONI G, DI MARTINO C, MAIZZA M, DEMOFONTI A, VALLI A, GENTILI B. Orthotopic liver allografts in the pig. **Am J Surg**. 1973 Mar;125(3):300-3.

MOLMENTI EP, MARSH JL, DVORCHIK I, OLIVER III JH, MADARIAGA J, IWATSUKI. Hepatobiliary malignancies: primary hepatic malignant neoplasms. **Surg Clin North Am** 1999; 79:43-57.

MOLMENTI EP, ROODHOUSE TW, MOLMENTI H, JAISWAL KSHAMA, JUNG G, MARUBASHI S, SANCHEZ EQ, GOGEL B, LEVY MF, GOLDSTEIN RM, FASOLA CG, ELLIOT EE, BURSAC N, MULLIGAN D, GONWA TA, KLINTMALM. Thrombendvenectomy for organized portal vein trombosis at the time liver transplantation. **Ann Surg** 2002; 235: 292-296.

MONDEN M, BARTES RH, FORTNER JG. A simple method of orthotopic liver transplantation in dogs. **Ann Surg** 1982; 195: 110-113.

MOORE FD, BIRTCH AG, DAGHER F. Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation. **Ann N Y Acad Sci** 1964; 102:729-738.

MOORE FD, WHEELER HB, DEMISSIANOS HV. Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen. **Ann Surg** 1960; 152:374-387.

MOORE FD, WHELLER HB, SMITH LL, BALANKURA O, ABEI K, GREENBERG JB.; DAMMIN, G.J.; DESMISSIANOS, H.V. – Experimental whole-organ transplantation of liver and of the spleen. **Am Surg**, 152:374-85, 1960.

MORENO GONZALEZ E, GARCIA GARCIA I, GOMEZ SANZ R, GONZALEZ-PINTO I, LOINAZ SEGUROLA C, JIMENEZ ROMERO C. Liver transplantation in patients with thrombosis of the portal, splenic or superior mesenteric vein. **Br J Surg**. 1993 Jan;80(1):81-5.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT: **Liver transplantation** – june 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4(suppl): 107S-110S.

NAVALGUND A, KANG Y, SARNER J. GIERAERTS R. Massive pulmonary thromboembolism during liver transplantation. **Anesth Analg** 1988; 67:400.

NAVARRO F, MOINE MCL, FABRE JM, BELGHITI J, CHERQUI D, RENE A, PRUVOT FR, LETOUBLON C, DOMERGUE J. Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. **Transplantation** 1999; 68(5): 646-650.

OTTO G, HEUSCHEN U, HOFMANN WJ, KRUMM G, HINZ U, HERFARTH C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma . **Ann Surg** 1998; 227:424-432.

PALOMO SANCHEZ JC, JIMENEZ C, MORENO GONZALEZ E, GARCIA I, PALMA F, LOINAZ C, GONZALEZ GHAMORRO A. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. **Hepatogastroenterology**. 1998 Jul-Aug;45(22):1026-33

PARRILA P, SÁNCHEZ-BUENO F, FIGUERAS J, JAURRIETA E, MIR J, MARGARIT C, LÁZARO J, HERRERA L, GÓMEZ-FLEITAS M, VARO E, VICENTE E, ROBLES R, RAMIREZ P. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1.112 liver transplants. **Transplantation** 1999; 67:1214-1217.

PAULSEN AW, VALEK TR, BLESSING WS, JOHNSON DD, PARKS RI, PYRON JT, RAMSAY M, SIMPSON BR, SWYGERT T, WALLING P. Hemodynamics during liver transplantation with veno-venous bypass. **Transplant Proc**. 1987 Feb;19(1 Pt 3):2417-9

PAWLAK J, WROBLEWSKI T, MALKOWSKI P, NYCKOWSKI P, ZIENIEWICZ K, GRZELAK I, ALSHARABI, MICHALOWICZ, KRAWCZYK M, KARWOWIKI A. Vascular complications related liver transplantation. **Transpl Proc** 2000; 32:1426-1428.

PEACOCK, J.H. & TERBLANCHE, J. – Orthotopic homotransplantation of the liver in the pig. **Liver**, 19:333-6, 1967.

PICHLMAYR R, RINGE B, GUBERNATIS G, HAUSS J, BUNZENDAHL H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. **Langenbecks Arch Chir**. 1988;373(2):127-30.

PLEASS HCC, MADHAVAN KK, AKYOL M, FORSYTHE JLR, GARDEN OJ. Piggyback vs classical orthotopic liver transplantation, a retrospective analysis. **British J Surg** 1998; 85(1S)

RAIA S, NERY JR, MIES S. Liver transplantation from live donors. **Lancet** 1989; 2: 497-498.

REDDY KS, JOHNSTON TD, PUTNAM LA, ISLEY M, RANJAN D. Piggyback technique and selective use of veno-venous bypass in adult orthotopic liver transplantation. **Clin Transpl** 2000; 14:370-374.

RERKNIMITR R, SHERMAN S, FOGEL EL, KALAYCI C, LUMENG L, CHALASANI N, KWO P, LEHMAN GA. Biliary tract complication after liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. **Gastrointest Endosc.** 2002 Feb;55(2):224-31.

REYES J, MAZARIEGOS, GV. Pediatric transplantation. **Surg Clin North Am** 1999; 79:163-189.

ROBLES R, PARRILLA P, HERNÁNDEZ Q, BUENO FS, RAMIREZ P, LÓPEZ J, ACOSTA F, FERNÁNDEZ JA. Liver transplantation in cirrhotic patients with thrombosis of the portal vein. **Transplant Proc** 1999; 31: 2415.

SABA, TM. Reticuloendothelial systemic host defense after surgery and traumatic shock. **Circ Shock** 1975; 2: 91-108.

SANYAL AJ, FREEDMAN AM, LUKETIC VA, PURDUM PP 3RD, SHIFFMAN ML, DEMEO J, COLE PE, TISNADO J. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Gastroenterology.** 1997 Mar;112(3):889-98.

SCATTON O, MEUNIER B, CHERQUI D, BOILLOT O, SAUVANET A, BOUDJEMA K, LAUNOIS B, FAGNIEZ PL, BELGHITI J, WOLFF P, HOUSSIN D, SOUBRANE O, SCHON MR, KOLLMAR O, AKKOC N, MATTHES M, WOLF S, SCHREM H, TOMINAGA M, KEECH G, NEUHAUS P. Cold ischemia affects sinusoidal endothelial cells while warm ischemia affects hepatocytes in liver transplantation. **Transplant Proc** 1998; 30:

2318-2320.

SEIDNER DL, MASCIOLI EA, ISTFAN NW, PORTER KA, SELLECK K, BLAKBURN GL, BRISTIAN BR. Effects of long-chain triglyceride emulsions on reticuloendothelial system function in humans. **J Parenter Enteral Nutr** 1989; 13: 614-619.

SHAKED A, BUSUTTIL RW. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis and central portocaval shunts. **Ann Surg** 1991; 214: 696-702.

SHAKIL AO, MAZARIEGOS GV, KRAMER DJ. Fulminant hepatic failure. **Surg Clin North Am** 1999, 79:77-108..

SHAW BW, MARTIN DJ, MARQUEZ JM, KANG YG, BUGBEE AC, IWATSUKI S, GRIFFTH BP, HARDESTY RL, BAHNSON HT, STARZL TE. Venous bypass in clinical liver transplantation. **Ann Surg** 1984; 200:524-534.

SHOKOUH-AMIRI MH, GABER AO, BAGOUS WA, GREWAL HP, HATHAWAY DK, VERA SR, STRATTA RJ, BAGOUS TN, KIZILISIK T. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. **Ann Surg** 2000; 231:814-823.

SHOWSTACK J, KATZ PP, LAKE JR, BROWN RS, DUDLEY RA, BELLE S, WIESNER RH, ZETTERMAN RK, EVERHART J. Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. **JAMA** 1999; 281:1381-1386.

SILVA AO, MELO CRB, MENICOMI MTM, SANTOS TE, D'ALBUQUERQUE LAC . Transplante de Fígado para tratamento das doenças colestáticas crônicas. **In: Silva AO, D'Albuquerque LAC. Doenças do fígado.** Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 993-999.

SINDHI R, SHAW JR BW. Venous bypass. **In: Bussuttil RW, Klintmalm GB. Transplantation of the liver.** London: W.B. Saunders; 1996. p. 458-462.

STANGE B, SETTMACHER U, GLANEMANN M, NUSSLER NC, BECHSTEIN WO, NEUHAUS. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. **Transplant**

Proc 2001; 33:1408-1409.

STARZL TE, DEMETRIS AJ, VAN THIEL D. Liver transplantation. **N Engl J Med** 1989; 321: 1092-1099.

STARZL TE, IWATSUKI S, SHAW BW ET AL. Orthotopic liver transplantation in 1984. **Transplant Proc** 1985; 27: 250-258.(não existe)

STARZL TE, IWATSUKI S, VAN THIEL DH, GARTNER JC, ZITELLI BJ, MALATAK JJ, SCHADE RR., SHAW BW JR, HAKALA TR, ROSENTHAL JT, PORTER KA. Evolution of liver transplantation. **Hepatology** 1982; 2:614-636.

STARZL TE, KLINTMALM GB, PORTER KA, IWATSUKI S, SCHOTER GP. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. **N Engl J Med** 1981; 305:266-269.

STARZL TE, MARCHIORO TL, VON KAULLA KN, HERMANN G, BRITAIN RS, WADDEL WR. Homotransplantation of the liver in humans. **Surg Gynecol Obstet** 1963; 117:659-676.

STARZL TE, TODO S, FUNG J, DEMETRIS AJ, VENKATARAMANAN R, JAIN A. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. **Lancet** 1989; 2:1000-1004.

STARZL TE. Experience in the hepatic transplantation. Filadelfia, WB Saunders, 1969; 475-491.

STARZL TE. History of liver and other splanchnic organ transplantation. **In: Busutil RW, Klintmalm GB**, eds. Transplantation of the liver. Philadelphia: Saunders, 1996:3-22.

STARZL, T.E.; KAUPP, H.A.; BROCK, D.R.; LAZARUS, R.E.; JOHNSON, R.V. – Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the post-operative role of hepatic venous flow. **Surg. Gynecol. Obstet** 1960; 111: 733-43.

STEIB A, SAADA A, CLEVER B, LEHMANN C, FREYS G, LEVY S, BOUDJEMA K.

Orthotopic liver transplantation with preservation of portocaval flow compared with venovenous bypass. **Liver Transpl Surg** 1997; 3: 518-525.

STEIBER AC. One surgeon's experience with the piggyback versus the standard technique in orthotopic liver transplantation: is one better than the other. **Hepatogastroenterology** 1995; 42:403-405.

STEINHOFF G, BEHREND M, SCHRADER B, PICHLMAYR R. Intercellular immune adhesion molecules in human liver transplants: overview on expression patterns of leukocyte receptor and ligand molecules. **Hepatology** 1993; 18:440-453.

STEINIG D, MENTHA, G.; LECOULTRE, C.; PITTET, J.-F.; JEANJACQUOT, A.; HUBER, O.; MEYER, P.; ROHNER, A. Experimental porcine orthotopic liver transplantation: a training protocol for transplantation in humans. **Helv. Chir. Acta**, 51:177-86, 1990.

TERBLANCHE J, PEACOCK JH, BOWES J, HOBBS KEP. The technique of orthotopic liver homotransplantation in the pig. **J Surg Res** 1968; 8: 151-160.

TERBLANCHE, J.; PEACOCK, J.H.; BOWES, J.; DAVIES, R.P.; TIERRES, E.J.; PALMER, D.B.; HUNT, A.C.. The use of pig as an experimental animal for orthotopic liver homotransplantation. **Brit. J. Surg.**, 54:231, 1967.

TORRAS J, LLADÓ L, FIGUERAS J, RAMOS E, LAMA C, FABREGAT J, RAFECAS A, ESCALANTE E, DOMINGUEZ J, SANCHO C, JAURRIETA E. Diagnostic and therapeutic management of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. **Transplant Proc** 1999; 31:2405.

TROTTER JF, WACHS M, EVERSON GT, KAM I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. **N Engl J Med** 2002; 346:1074-1082.

TROTTER JF, WACHS M, TROUILLOT T, STEINBERG T, BAK T, EVERSON GT, KAM I. Evaluation of 100 patients for living donor liver transplantation. **Liver Transpl** 2000; 6:290-295.

TZAKIS AG, REYES J, NOUR B, MARINO IR, TODO S, STARZL TE. Temporary end to side portocaval shunt in orthotopic hepatic transplantation in humans. **Surg Gynecol Obstet.**

1993 Feb;176(2):180-2.

TZAKIS AG, TODO S, STARZL TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. **Ann Surg** 1989; 210:649-652.

WACHS ME, BAK TE, KARRER FM, EVERSON GT, SHRESTHA R, TROUILLOT TE, MANDELL MS, STEINBERG TG, KAM I. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. **Transplantation**. 1998 Nov 27;66(10):1313-6.

WELCH CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. **Transplant Bull** 1955; 2:54-55.

WIESNER RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. **Transplantation** 1988; 66: 493-499.

WOOD RP, OZAKI CF, KATZ SM, MONSOUR JR HP. Operative procedures. **In: Maddrey WC, Sorrell MF.** Transplantation of the liver. 2nd ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1995. p. 61-87.

WU YM, VOIGT M, RAYHILL S, KARTZ D, CHENHSU RY, SCHMIDT W, MILLER R, MITROS F, LABRECQUE D. Suprahepatic venacavaplasty (cavaplasty) with retrohepatic cava extension in liver transplantation: experience with first 115 cases. **Transplantation** 2001; 72: 1389-1394.

YAMAOKA Y, WASHIDA M, HONDA K, TANAKA K, MORI K, SHIMAHARA Y, OKAMOTO S, UEDA M, HAYASHI M, TANAKA A. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. **Transplantation**. 1994 Apr 15;57(7):1127-30.

ZAJKO AB, BRON KM, STARZL TE, VAN THIEL DH, GARTNER JC, IWATSUKI S, SHAW BW JR, ZITELLI BJ, MALATAK JJ, URBACH AH. Angiography of liver transplantation patients. **Radiology**. 1985 Nov;157(2):305-11.

ZIENIEWICZ K, KRAWCZYK M, NYCKOWSKI, PAWLAK J, MICHALOWICZ B, PALUSZKIEWICZ R, PATKOWSKI, GRZELAK I, ALSHARABI A, WRÓBLEWSKI T, SMOTER P, HEVELKE P, REMISZEWSKI P, SKWAREK A, PSZENNY C, DUDEK K, GRODZICKI M. Liver transplantation: comparison of the classical orthotopic and piggyback techniques. **Transpl Proc** 2002; 34: 625-627.

ANEXOS

Anexo 1

Classificação de Child-Turcotte-Pugh

Pontos	1	2	3
1. Bilirrubinas (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
(CBP e CEP*)	< 4	4 – 10	>10
2. Albumina (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
3. TP prolongado (s)	1 – 3	4 – 6	> 6
INR	< 1,7	1,8 – 2,3	> 2,3
4. Ascite	Não	leve ou controlada p/ drogas	moderada ou severa
5. Encefalopatia	Não	graus 1-2	graus 3-4

- CBP = Cirrose biliar primária
- CEP = Colangite esclerosante primária

Child A = 5 – 6 pontos

Child B = 7 - 9 pontos

Child C = 10 - 15 pontos

Anexo 2

Classificação da Encefalopatia Hepática (Trey e Davdison)

- Estágio I: Perda discreta da consciência. Inversão do ciclo vigília sono.
- Estágio II: Acentuação do Estágio I e presença de flapping.
- Estágio III: Presença de confusão mental profunda ou somente reativo a estímulo verbal.
- Estágio IV: Presença de coma profundo confirmado no mínimo por ausência de reação a estímulo verbal.

Anexo 3

Crítérios do King's College de Londres

- I. Toxicidade por acetaminofen
 - A. pH < 7,3 ou
 - B. INR > 6,5 e creatinina sérica > 3,4 mg/dl.

- II. Outros casos
 - A. INR > 6,5 ou
 - B. Pelo menos 3 das seguintes variáveis:
 1. Idade < 10 ou > 40 anos.
 2. Etiologia: não-A, não-B hepatites, hepatite por halotano, reação indissiocrática a drogas.
 3. Duração da icterícia antes da encefalopatia > 7 dias.
 4. INR > 3,5.
 5. Bilirrubinas sérica > 17,6 mg/dl.

Crítérios do Hospital Paul-Brousse de Paris

Encefalopatia hepática e

I – Fator V < 20% em pacientes com menos de 30 anos.

II – Fator V < 30% em pacientes com mais de 30 anos.

Anexo 4

Classificação UNOS de acordo com a gravidade da hepatopatia

Status 1: Falência hepática fulminante com expectativa de vida < 7 dias

- Hepatite fulminante clássica
- Não função primária do enxerto < 7 dias de transplante
- Trombose de artéria renal < 7 dias de transplante
- Descompensação aguda da Doença de Wilson

Status 2 A: Hospitalizado em UTI por hepatopatia crônica com expectativa de vida < 7 dias, com um escore de Child-Pugh ≥ 10 e uma das seguintes complicações:

- Varizes agudas hemorrágicas persistentes
- Síndrome hepato-renal
- Ascite refratária/hidrotórax hepático
- Encefalopatia grau III ou IV

Status 2 B: Necessitando de contínuos cuidados médicos, com Child-Pugh ≥ 10 ; ou com Child ≥ 7 com uma das complicações:

- Varizes hemorrágicas sem resposta a tratamento
- Síndrome hepato-renal
- Peritonite Bacteriana Espontânea
- Ascite refratária / hidrotórax hepático
- Presença de carcinoma hepatocelular

Status 3: Necessitando de cuidados médicos contínuos, com Child-Pugh ≥ 7 , mas sem preencher critérios para status 2 B.