

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

MARCOS AURÉLIO PESSOA BARROS

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA APÓS O TRANSPLANTE DE
FÍGADO: ESTUDO COMPARATIVO UTILIZANDO SOLUÇÃO DE
BELZER E COLLINS**

**FORTALEZA
2008**

MARCOS AURÉLIO PESSOA BARROS

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO:
ESTUDO COMPARATIVO UTILIZANDO SOLUÇÃO DE BELZER E COLLINS**

Dissertação apresentada junto ao curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Cirurgia pela Universidade Federal do Ceará.

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia

FORTALEZA
2008

MARCOS AURÉLIO PESSOA BARROS

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO HEPÁTICA APÓS O TRANSPLANTE DE FÍGADO:
ESTUDO COMPARATIVO UTILIZANDO SOLUÇÃO DE BELZER E COLLINS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia.

Data da aprovação: 26/11/2008

Banca Examinadora:

(Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia - Orientador)
Universidade Federal do Ceará-UFC

(Prof. Dr. Antônio Aldo Melo Filho)
Universidade de Fortaleza-UNIFOR

(Profa. Dra. Ivelise Regina Canito Brasil)
Universidade Estadual do Ceará-UECE

(Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho)
Universidade Federal do Ceará-UFC

Ao doador falecido,

Na maioria das vezes, pobre, excluído, marginalizado, amado ou odiado quando em vida, mas glorificado na morte restaurando a vida em um desconhecido.

“A única coisa que não podem tirar de nós, a única coisa que não podem nos tomar é o que nós doamos” (Jean-Yves Leloup).

A minha querida, amada e linda Manuella,
esposa que me atura diariamente e para
sempre e controla os meus devaneios.

A Deus, pai criador de tudo.

A meu pai exemplo de ética, seriedade e luta diária que nos deixou durante o decorrer desta dissertação.

Ao meu quarto filho que renova o meu viver e que passou a existir no decorrer desta dissertação.

A minha mãe Nazaré, meu porto seguro.

Ao meu irmão Luís pelo apoio constante.

Aos meus filhos amados Levi, Gabriel, Thiago e... (ainda não sabemos o nome).

Ao Sr. Manuel e Sr^a. Maria Carmen, meu sogro e minha sogra pelo apoio familiar.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia pela dedicação ao Centro de Transplante de Fígado do Ceará, mentor e meu orientador profissional desde o início de minha carreira.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia pela dedicação a este conceituado programa.

Ao Dr. João Batista Marinho de Vasconcelos, cirurgião da Equipe de Transplante de Fígado do Ceará, por sua dedicação ao programa de Transplante e incentivo à minha vida profissional.

Ao Dr. Gustavo Rego Coelho, cirurgião da Equipe de Transplante de Fígado do Ceará, pelo incentivo na estruturação desta dissertação.

A equipe do Centro de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará: Paulo Everton Garcia Costa, Ivelise Regina Canito Brasil, Paulo Marcos Lopes, Gleydson César Borges, Marcelo Rangel, Ieda Takata, Cyntia Ferreira Gomes Viana, Tarciso Daniel Rocha, Dirk Schereen, Klebia Azevedo e Leda Fátima Regina Miranda.

Aos estudantes de medicina Bronner Pamplona e Douglas Campos, pela imensa ajuda na elaboração desta dissertação.

A secretária da Pós-Graduação em Cirurgia, da Universidade Federal do Ceará, Maria Luciene de Oliveira, pelo apoio dado a esta dissertação desde o seu início.

Á todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram com este trabalho.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Idade dos pacientes dos grupos 1 e 2.....	28
FIGURA 2	Etiologia da doença hepática do Grupo 1.....	29
FIGURA 3	Etiologia da doença hepática do Grupo 2.....	30
FIGURA 4	Concentrações séricas das transaminases do Grupo 1 no 1º e no 7º dia pós-operatório.....	30
FIGURA 5	Concentrações séricas das transaminases do Grupo 2 no 1º e no 7º dia pós-operatório.....	31
FIGURA 6	Concentrações séricas das transaminases dos grupos 1 e 2 no 1º dia pós-operatório.....	31
FIGURA 7	Concentrações séricas das transaminases dos grupos 1 e 2 no 7º dia pós-operatório.....	32
FIGURA 8	Média dos valores de INR e bilirrubina do Grupo 1 no 1º e no 7º dia pós-operatório.....	33
FIGURA 9	Média dos valores de INR e Concentrações séricas de bilirrubina do Grupo 2 no 1º e no 7º dia pós-operatório.....	33
FIGURA 10	Média dos valores de INR e Concentrações séricas de bilirrubina no 1º dia pós-operatório entre os 2 grupos.....	34
FIGURA 11	Média dos valores de INR e Concentrações séricas de bilirrubina no 7º dia pós-operatório entre os dois grupos.....	35

TABELA

TABELA I	Sexo dos pacientes transplantados de fígado.....	28
----------	--	----

APÊNDICES

TABELA II	Idade dos pacientes que participaram do transplante de fígado, em Fortaleza, 2005.....	49
TABELA III	Concentrações séricas das transaminases ALT dos grupos 1 e 2..	49
TABELA IV	Concentrações séricas das transaminases AST dos grupos 1 e 2..	50
TABELA V	Médias dos valores de INR dos grupos 1 e 2.....	50
TABELA VI	Concentrações séricas de bilirrubina dos grupos 1 e 2.....	51
TABELA VII	Composição da solução de Collins.....	51
TABELA VIII	Composição da solução de Belzer.....	52
TABELA IX	Valores brutos das concentrações séricas de bilirrubina, AST, ALT e INR do Grupo 1, no 1º e 7º dia pós-operatório.....	53
TABELA X	Valores brutos das concentrações séricas de bilirrubina, AST, ALT e INR do Grupo 2, no 1º e 7º dia pós-operatório.....	53
FIGURA 12	Concentrações séricas das transaminases, bilirrubina e valores de INR do Grupo 1 no 1º e no 7º dia pós-operatório	54
FIGURA 13	Concentrações séricas das transaminases, bilirrubina e valores de INR do Grupo 2 no 1º e no 7º dia pós-operatório.....	54

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A	Fórmula padrão para calcular o valor do MELD	55
ANEXO B	Classificação de <i>Child-Turcotte-Pugh</i>	56
ANEXO C	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

AST – Aspartato amino-transferase

ALT – Alanina amino-transferase

ATP – Adenosina trifosfato

DPE – Disfunção Primária do Enxerto

INR – Relação Normalizada Internacional do tempo de protrombina

MELD – Model End-stage Liver Disease

PO – Pós-operatório

UFC – Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	8
TABELA.....	9
LISTA DE APÊNDICES.....	10
LISTA DE ANEXOS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 O transplante hepático.....	15
1.2 Lesão isquemia-reperfusão.....	16
1.3 Tempo de isquemia.....	18
1.4 Soluções de preservação.....	19
2 OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo geral.....	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	23
3.1 Técnica cirúrgica da captação do fígado de doador falecido.....	24
3.2 Procedimento da cirurgia de banco (<i>ex situ</i>).....	25
3.3 Técnica do transplante hepático.....	25
3.4 Imunossupressão.....	27
3.5 Análise Estatística.....	27
4 RESULTADOS.....	28
5 DISCUSSÃO.....	36
6 CONCLUSÕES.....	41
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

RESUMO

BARROS, Marcos Aurélio Pessoa. **Avaliação da função hepática após o transplante de fígado: estudo comparativo utilizando solução de Belzer e Collins**. 2008. 54f. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará, Dissertação (Mestrado em Cirurgia).

O transplante hepático é o tratamento padrão para os portadores de doença hepática terminal. Com o refinamento da técnica cirúrgica, melhoria da eficácia dos imunossuppressores, o entendimento da lesão de isquemia-reperusão e o uso de soluções de preservação mais fisiológicas, houve um aumento considerável da sobrevida do enxerto hepático, e conseqüentemente, da sobrevida do paciente. A solução de preservação de Collins é a mais simples e a mais econômica, sendo utilizada desde 1969 principalmente no transplante renal. A solução de Belzer é a mais utilizada mundialmente e preserva o enxerto hepático por um período maior, entretanto com um custo mais elevado. O presente estudo compara 2 esquemas de perfusão hepática utilizando a solução de Collins e Belzer. A diferença entre os dois grupos é que a solução de Belzer infundida pela veia porta é substituída pela solução de Collins. Foram avaliados 49 pacientes submetidos a transplante hepático com doador falecido no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. A função hepática após o transplante foi avaliada através das concentrações séricas de AST, ALT, Bilirrubinas e valores de INR (Relação Normalizada Internacional do tempo de protrombina) no primeiro e sétimo dia pós-operatório. O tempo de isquemia fria foi menor que 10 horas em todos os pacientes. Não houve diferença entre os dois grupos nos parâmetros analisados, exceto no INR do grupo em que foi infundida solução de Collins na veia porta, que foi maior no 1º PO. Os dois esquemas de preservação hepática podem ser utilizados com segurança, desde que observado um tempo de isquemia fria menor que 10 horas. Houve uma redução do custo do transplante no grupo que utilizou um menor volume da solução de Belzer.

Palavras-chave: Transplante de fígado, soluções de preservação de órgãos

ABSTRACT

The hepatic transplant is the standard treatment for terminal hepatic illness. With the refinement of the surgical technique, improvement of the effectiveness of the immunosuppressive drugs, the better knowledge of the reperfusion injury and the use of more physiological solutions of preservation, had a considerable increase of the survival of hepatic graft. The Collins' preservation solution used since 1969, in renal transplant, is simplest and most economic preservation solution. The Belzer's solution is used world wide and preserves hepatic graft for a longer period, although more expensive. The present study it compares 2 projects of hepatic perfusion using the Collins and Belzer's solution. The difference between the two groups is that the Belzer's solution perfused for the portal vein is substituted by the solution of Collins. At Walter Cantídio Hospital of the Federal University of the Ceará 49 patients submitted to hepatic transplant of deceased donors graft were evaluated. The hepatic function after the transplant was evaluated through parameters AST, ALT, INR and Bilirubin in first and the seventh postoperative day. The time of cold ischemia was less than 10 hours in all the patients. There was no difference between the two groups in the analyzed parameters, except in the INR of the group where Collins' solution in the portal vein was perfused, which was greater in the 1^o postoperative day. The two projects of hepatic preservation can be used with security, as the cold ischemia time is less than 10 hours, however, it had a reduction of the cost of the liver transplant in the group that used a lesser volume of the solution of Belzer.

Keywords: Liver Transplant; organ preservation solutions

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático é a terapia padrão para crianças e adultos com doença hepática terminal, pois proporciona um aumento significativo da sobrevida e da qualidade de vida destes pacientes. Estudos experimentais indicam que a preservação de órgãos pode ser melhorada por infusão de soluções de preservação resfriada. Uma preservação adequada aumenta o tempo de disponibilidade do enxerto e, conseqüentemente, viabiliza um maior número de doadores. (LEMASTERS; BUNZENDAHL; THURMAN, 2001).

1.1 O transplante hepático

“... Entretanto, nada do que nós tivéssemos feito em nossos avanços poderiam nos preparar para este enorme desafio. Muitas horas foram requeridas apenas para realizar uma incisão e entrar no abdome. Cada pedaço de tecido que foi seccionado continha pequenas veias de alta pressão que resultava da obstrução da veia porta pela doença hepática. Dentro do abdome, o fígado de Bennie foi encarcerado por um tecido cicatricial conseqüente a procedimentos cirúrgicos realizados previamente. Seu intestino e estômago estavam firmemente aderidos ao fígado. Para piorar as coisas, o sangue de Bennie não coagulava. Ele sangrou até a morte, enquanto nós trabalhávamos desesperadamente para coibir a hemorragia. A operação não pôde ser completada. Bennie tinha apenas três anos de idade...” (STARZL, 2003).

Este é o relato do primeiro transplante hepático do mundo em humanos realizado em uma criança de 3 anos, portadora de atresia biliar, em Denver, em 1º de março de 1963 (STARZL et al., 1963). Neste 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). O primeiro transplante com sobrevida prolongada foi realizado também por Starzl 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). A partir de 1980, um grande número de centros de transplante iniciou suas atividades em vários países. Diversos fatores contribuíram para isto, incluindo avanços na técnica cirúrgica, na anestesiologia e no emprego de novos fármacos imunossupressores (KEEFE, 2001).

Os primeiros pacientes transplantados de fígado foram tratados com azatioprina e corticosteróides, imunossupressores que já eram usados no transplante renal. Estas drogas não eram eficazes em inibir a rejeição a longo prazo e comprometia a sobrevida do enxerto hepático.

Até a década de 80, a sobrevida dos pacientes transplantados em um mês era de 30 a 40%. Com a introdução da ciclosporina por Calne em 1980, o transplante hepático passou de uma curiosidade científica para uma terapia bem estabelecida, possibilitando aumento da sobrevida de um ano para 74% e de 67 % em três anos (IWATSUKI et al., 1988).

Com a evolução da técnica cirúrgica e o emprego de novos agentes imunossupressores, a sobrevida anual em 2004 variou de 80 a 93% (UNOS, 2008, FOLEY; CHARI, 2007). Entretanto, a lesão ocasionada pelo processo de isquemia e reperfusão continua sendo um grave problema e é a principal causa de não função do enxerto após o transplante hepático (KANG, 2002).

1.2 Lesão de isquemia-reperfusão

A lesão de isquemia-reperfusão é um processo envolvendo um período de anoxia durante a preservação seguida por um período de reperfusão após a reoxigenação do órgão transplantado, causando severa lesão com redução da sobrevida do enxerto e aumento da morbidade operatória (GLANEMANN; LANGREHR; STANGE, 2003). Disfunção do enxerto se relaciona com maior índice de rejeição precoce e também por perda tardia do enxerto (MUELLER et al., 1996, HALLORAN, 2002).

A lesão de isquemia-reperfusão é um processo multifatorial que resulta no acúmulo das espécies reativas de oxigênio que inicia uma injúria tissular e estimula reação em cascata levando a inflamação. O processo inflamatório é secundário a ativação endotelial, aderência e ativação dos neutrófilos e plaquetas (LEMASTERS;

THURMAN, 1997), ativação do complemento (ARUMUGAM, 2006) e das células T (ZHAI et al., 2006). Portanto, todo este processo inflamatório resulta em morte celular e falência do órgão.

A lesão inicial ocorre durante o período de morte cerebral do doador. Durante este processo, múltiplas desordens fisiológicas ocorrem. Hipotensão, hipóxia, disfunção hormonal e hipovolemia contribuem para a disfunção do órgão antes da preservação. Estas desordens fisiológicas resultam em liberação de citocinas e moléculas de adesão que são identificadas em tecidos periféricos do rim e coração (TAKADA et al., 1998, GASSER et al., 2002).

No fígado, células não parenquimatosas (Kupffer, endotelial e estreladas) são mais susceptíveis a isquemia fria comparada aos hepatócitos. A célula sinusoidal é o principal alvo da lesão (CLAVIEN; HARVEY; STRASBERG, 1992, IKEDA et al., 1992). Para outros autores, ocorre um aumento da apoptose da célula endotelial durante e depois da preservação e reperfusão (GAO et al., 1998).

As moléculas de adesão são críticas para a infiltração de células inflamatórias no tecido lesado. Depois da reperfusão, existem aderência e ativação de neutrófilos, do complemento, de células T e plaquetas para o endotélio, que leva a um estreitamento dos vasos sanguíneos, contribuindo para a uma diminuição do fluxo sanguíneo (KHANDOGA et al., 2006). Ocorre também uma ativação das células de Kupffer que juntamente com os neutrófilos e células T, passam a gerar uma quantidade abundante de radicais livres de oxigênio, levando a peroxidação lipídica, rompimento da hemostasia do cálcio, desequilíbrio do balanço do cálcio mitocondrial, e por último, dano celular direto (ANDERSON et al., 2004).

Embora a lesão de isquemia e reperfusão seja severa, o enxerto pode se recuperar dentro de 3 a 4 semanas, mas isto pode comprometer seriamente o pós-operatório imediato do paciente e ocasionar aumento das complicações (HOWARD et al., 1990). Pode ainda acarretar aumento da rejeição com resistência inicial a corticóides. Aumentam também a liberação de mediadores que estimulam uma resposta imunológica específica, levando a um aumento do risco de desenvolvimento da rejeição inicial precoce (MUELLER et al., 1997).

Várias citocinas e moléculas de adesão aumentam não só na reperfusão, mas também durante a primeira semana pós-transplante. Isto indica que a ativação das células de Kupffer, das células endoteliais, da membrana subendotelial e de outras células inflamatórias e mediadores não existe somente no momento inicial da reperfusão, podendo persistir por vários dias (CLAVIEN; HARVEY; STRASBERG; 1992, SCHUPPAN et al., 1994).

A E-selectina, o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina 8 mediam a infiltração e adesão dos neutrófilos, assim como o dano tecidual associado a liberação de espécies reativas ao oxigênio. Isto é de especial importância porque a infiltração neutrofílica e o dano celular associado aos neutrófilos, têm sido identificados como o evento central na lesão de isquemia-reperfusão (DINARELLO; GELFAND; WOLFF, 1993).

1.3 Tempo de isquemia

Tempo de isquemia fria é geralmente aceito como determinante da qualidade do enxerto após o transplante de fígado. O tempo de isquemia fria inicia-se no momento em que o enxerto deixa de receber o fluxo sanguíneo que é substituído pela solução de preservação. Entretanto, a definição do tempo máximo de isquemia em que ocorre a redução da qualidade do enxerto permanece a ser determinada. Como o fígado é altamente sensível a isquemia fria, alguns grupos de transplantadores não recomendam o uso do enxerto após 18 horas de isquemia fria, mesmo com solução de preservação adequada (ADAM et al., 1992).

O dano no epitélio sinusoidal hepático é o primeiro efeito da lesão de isquemia-reperfusão, causando severo dano a microcirculação hepática (OLDHAFER, et al., 1999). A microcirculação hepática é significativamente influenciada pelo tempo de isquemia fria. A preservação estendida foi associada com diminuição do fluxo sanguíneo hepático após reperfusão e aumento das transaminases hepáticas no período pós-operatório. Os pacientes com tempo de isquemia maior que 10 horas têm a qualidade de seu enxerto diminuída com conseqüente aumento das enzimas hepáticas e da necessidade de transfusão de plasma fresco congelado (KLAR et al., 1998).

1.4 Soluções de preservação

No início dos transplantes, os enxertos hepáticos eram armazenados em solução salina ou em plasma sanguíneo. Subsequentemente, a solução de preservação de Collins permitiu o aumento de preservação destes enxertos para até oito horas. Durante a isquemia fria, o gradiente dependente de energia de sódio, potássio, e outros ânions atravessam a membrana plasmática, causando depleção do potássio e sódio. Dessa forma, a solução de Collins possui alta concentração de potássio, e baixa de cálcio e sódio para prevenir a ruptura intracelular de íons. Contém também alta concentração de glicose para dar suporte a glicólise anaeróbica (COLLINS; SHUGARMAN; TERASKI, 1969, BENICHOU et al., 1977, DREIKRON; HORSCH; ROUL, 1980).

As soluções de preservação são essenciais para a viabilidade do enxerto, principalmente no tempo decorrido entre o processo de captação e o implante do órgão (T'HART; LEUVENINK; PLOEG, 2002).

Os órgãos devem ser transplantados em perfeitas condições e com a mais adequada solução de preservação, pois o órgão é afetado por vários mecanismos de danos celulares. A forma mais popular de preservação é o condicionamento resfriado a 4°C, entretanto os efeitos deletéricos da hipotermia e do limitado tempo de isquemia fria necessitam ser minimizados. O progresso no desenvolvimento destas soluções só foi possível com o adequado conhecimento do mecanismo da lesão de isquemia e reperfusão (SOUTHARD; BELZER, 1995).

Os componentes físicos e bioquímicos das soluções combatem a formação do edema celular e formação de radicais livres decorrente dos efeitos da lesão de isquemia e reperfusão. Portanto, os constituintes essenciais para uma efetiva preservação incluem uma proporção correta da concentração de sódio e potássio, a adição de impermeantes, adequada capacidade de tamponamento, inclusão de precursores da molécula de ATP e o uso de antioxidantes (BELZER; SOUTHARD; 1988).

Diferentes tipos de solução foram elaborados com variações em seus componentes básicos. Elas variam em relação ao tipo de composição eletrolítica, do

agente impermeante, como glicose, rafinose, manitol, sacarose; do agente tamponador, como citrato, histidina, fosfato de sódio e potássio; do agente protetor da formação de radicais livres, como alopurinol, glutathione, manitol; do substrato utilizado, como adenosina, glutamato, cetoglutamato; e da substância coloidal utilizada tornando a solução com mais ou menos viscosidade (T'HART; LEUVENINK; PLOEG, 2002).

Collins, em 1969, estudou 54 rins caninos submetidos à perfusão com diversos esquemas, incluindo manitol e fenoxibenzamina. Em seguida, comparou com a perfusão de solução salina isolada, obtendo excelentes resultados com preservação de 12 a 30 horas no grupo que utilizou manitol e fenoxibenzamina. Este autor apresentou ao mundo a solução de composição mais simples e eficaz para preservação de órgãos, permitindo transportar enxertos para centros distantes. Segundo Collins, o bloqueio adrenérgico e a estabilização da membrana lipossomal, atribuídos a presença de manitol e a fenoxibenzamina na solução, garantiu um maior tempo de preservação do órgão em condições de hipotermia (COLLINS; SHUGARMAN; TERASAKI, 1969). Posteriormente, o magnésio foi retirado da solução de Collins devido à formação de cristais durante o armazenamento do órgão, modificando também a sua osmolaridade. Esta solução passou a ser conhecida como Euro-Collins, visto que esta modificação foi patrocinada pela Organização Européia de Transplantes. Após este relato inicial, a solução de Collins passou a ser utilizada nos principais centros de transplante dos Estados Unidos e Europa, sendo sempre destacado o curto tempo de isquemia fria permitida na preservação de enxertos hepáticos utilizando este tipo de solução (RENARD et al., 1993). Esta solução ainda vem sendo usada até hoje, com a grande vantagem de seu baixo custo.

Em 1988, Belzer desenvolveu a solução de preservação mais usada mundialmente, elevando o tempo de armazenamento do órgão. O transplante do fígado passou de um procedimento de emergência para um semi-eletivo. A solução permite um tempo de preservação do rim e pâncreas de 72 horas, e para o fígado em torno de 24 horas (BELZER; SOUTHARD, 1988).

Um dos fatores que contribuíram para a expansão universal dos transplantes foi à utilização da solução de preservação de Belzer ou solução da

Universidade de Wisconsin. Com esta solução, o tempo de isquemia poderia ser estendido até 24 horas e é hoje utilizada em todo o mundo (BELZER; SOUTHARD, 1988). Assim como a solução de Collins, a concentração de potássio é alta e a de sódio, cálcio e magnésio baixas. A raffinose e lactobionato substituem glicose e cloro para prevenir o edema celular durante o armazenamento. Similarmente, o fosfato é a base principal. Allopurinol, um inibidor da xantina-oxidase, e a glutatona promovem a proteção antioxidante. A adenosina é incluída para facilitar a regeneração de adenosina trifosfato (ATP) e insulina é adicionada para estimular a glicólise. A presença de dexametasona nesta solução é importante para estabilizar a membrana lisossomal e a penicilina combate o crescimento bacteriano (LEMASTERS; BUNZENDAHL; THURMAN, 2001).

Diferenças básicas em relação à solução de Collins são o uso do ânion impermeante lactobionato em lugar da glicose; raffinose para dar suporte osmótico adicional; para prevenir a expansão do espaço extracelular é utilizado um colóide de carboidrato (amido); a inclusão da glutatona e alopurinol para diminuir a formação dos radicais livres; e adenosina, estimuladora da formação de ATP. Por ser uma solução mais elaborada, o seu custo é bem mais alto se for comparada à solução de Collins (BELZER; SOUTHARD, 1988).

Uma das principais complicações após o transplante de fígado é a disfunção primária do enxerto (DPE), acarretando significativa morbidade e mortalidade. A função inicial do fígado transplantado é o fator determinante de sobrevida do paciente no pós-operatório e a longo prazo. Para reduzir a incidência de DPE e, conseqüentemente, aumentar a sobrevida do enxerto e do paciente, é essencial que sejam identificados os fatores de risco relacionados com esta ocorrência. Dentre os diversos fatores implicados, a manutenção adequada do enxerto com soluções de preservação e o tempo de isquemia fria desempenham um papel relevante (POKORNY et al, 2000). A solução de Belzer é a mais utilizada mundialmente para preservação do fígado, porém apresenta um alto custo. Portanto, são necessários estudos que utilizem soluções que mantenham a viabilidade do enxerto, sem ocasionar aumento de DPE, e que tenham uma relação custo-benefício satisfatória.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar alterações na função hepática após o transplante de fígado com a utilização de dois esquemas diferentes de perfusão, utilizando a solução de Belzer e a solução de Collins.

2.1 Objetivos específicos

Comparar os custos entre os dois esquemas de perfusão.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram analisados os transplantes de fígado com doador falecido realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, no período de dezembro de 2004 a setembro de 2005.

O estudo foi de caráter prospectivo do tipo coorte histórico.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará sob o nº 057.06.02.

Em seguida, foram avaliados dois grupos em relação a dois diferentes esquemas de perfusão do enxerto hepático, os quais foram denominados de Grupo 1 e Grupo 2:

Grupo 1 – Perfusão hepática com 1 litro de solução de Belzer pela veia porta e 2 litros de solução de Collins na aorta *in situ*. Após a retirada do enxerto hepático, era realizada nova perfusão *ex situ* com 1 litro de solução de Belzer, sendo 300 ml infundidos no tronco celíaco, 500 ml na veia porta e 200 ml no colédoco.

Grupo 2 – Perfusão hepática com 1 litro da solução de Collins pela veia porta e 2 litros de solução de Collins na aorta *in situ*. Após a retirada do enxerto hepático, era realizada nova perfusão *ex situ* com 1 litro de solução de Belzer, sendo 300 ml infundidos no tronco celíaco, 500 ml na veia porta e 200 ml no colédoco.

Dos 49 pacientes avaliados, 10 foram excluídos. No grupo 1, 20 pacientes foram estudados e no grupo 2, 19 pacientes. Foram incluídos todos os pacientes, cujo enxerto teve o tempo de isquemia menor que 10 horas nos dois esquemas de perfusão.

Foram excluídos do estudo 4 pacientes submetidos a retransplante, 4 transplantados por hepatite fulminante e dois pacientes por apresentarem dados incompletos.

As provas de função hepática avaliadas foram as concentrações séricas de AST, ALT e bilirrubinas e o valor do INR nos pacientes transplantados no 1º dia pós-operatório e no 7º dia pós-operatório.

3.1 Técnica cirúrgica da captação do fígado de doador falecido

O HUWC utiliza a técnica clássica descrita por Starzl et al. (1967). É realizada uma incisão da fúrcula esternal até a sínfise púbica, e em seguida uma exploração da cavidade abdominal para inspeção dos órgãos e avaliação de peritonite.

O cólon direito e o duodeno são mobilizados, continuando até a exposição da artéria mesentérica superior. A superfície da veia cava inferior infra-hepática e a aorta distal são expostas. A aorta é circulada e pinçada acima da bifurcação das ilíacas. A artéria mesentérica inferior é ligada. O sistema portal é canulado por meio da veia mesentérica inferior ou da veia mesentérica superior. Faz-se então, a dissecação da aorta supra diafragmática e após heparinização do doador, a aorta distal é ligada e a aorta supra diafragmática pinçada. É iniciada a perfusão com solução de preservação gelada pela aorta e veia porta com secção alta da veia cava acima das veias hepáticas.

Após a perfusão, a dissecação das estruturas é feita de maneira mais rústica, já que a dissecação mais fina será realizada *ex situ*. Secciona-se a pequena curvatura gástrica. Os ramos da artéria gástrica esquerda são seccionados próximos à serosa do estômago para evitar lesão de ramo anômalo da artéria hepática que pode se originar da artéria gástrica esquerda em 10% dos casos. A aorta descendente torácica é seccionada ao nível do diafragma. A artéria gastroduodenal é seccionada junto à cabeça do pâncreas. A veia porta é identificada e seccionada. A artéria mesentérica superior é seccionada com cuidado para identificar ramo da artéria hepática originando desta artéria em até 30% dos casos. Também junto ao pâncreas é seccionado o ducto colédoco. Secciona-se a aorta acima das artérias renais. A veia cava inferior acima das veias renais é seccionada. Para completar, o diafragma é seccionado e o enxerto hepático retirado.

3.2 Procedimento da cirurgia de banco (*ex situ*)

Durante este procedimento, o enxerto hepático deve estar mergulhado em solução de preservação gelada para manter o tecido hepático entre 0° a 4° graus Celsius. Primeiro, o diafragma é removido do enxerto e das veias hepáticas. A veia adrenal é ligada e a glândula adrenal removida. A veia porta é dissecada. A aorta é dissecada até a exposição do tronco celíaco, com dissecção da artéria hepática até o nível entre a artéria esplênica e a artéria gastroduodenal. A artéria mesentérica superior deve ser cuidadosamente inspecionada para identificar ramo anômalo da artéria hepática direita originando-se desta artéria, como também cuidadosamente devem-se inspecionar ramos da artéria hepática oriundos da artéria gástrica esquerda. Quando existem anomalias da artéria hepática, as anastomoses necessárias para reconstituição do fluxo da artéria hepática são realizadas.

3.3 Técnica do transplante hepático

A cirurgia consiste em dois tempos principais: a hepatectomia e o implante do enxerto.

O HUWC/UFC rotineiramente utiliza a técnica de “piggyback” (TZARKIS; TODO; STARLZ, 1989). Conforme descrito por Cantisani e Zantonelli (2006). Faz-se uma incisão subcostal bilateral com extensão mediana ou não. O ligamento falciforme é seccionado e são realizadas as ligaduras necessárias. Um afastador mecânico retrátil é utilizado para prender os bordos costais com abertura anterior e lateral. Os ligamentos triangular e coronário esquerdo também são incisados e, com frequência, veias colaterais requerem ligaduras para sua hemostasia. O segmento lateral esquerdo do fígado liberado é posicionado para a direita de tal forma que permita a visualização do ligamento hepatogástrico, o qual é dividido entre ligaduras ou seccionado com eletrocautério. Quando está presente uma artéria hepática esquerda acessória, ela é ligada e seccionada. A margem antero-inferior do fígado é tracionada pelo auxiliar para permitir a visualização do pedículo hepático. A dissecação prossegue com artéria hepática própria que é seccionada preferencialmente acima da bifurcação. Segue-se, então, para a direita, identificando-se o ducto biliar comum.

Na presença de uma artéria hepática direita acessória, esta é ligada. A dissecação ao redor da veia porta é terminada liberando-a completamente. Segue-se a liberação dos ligamentos triangular e coronário direito, começando lateral e inferiormente, expondo a área barea do fígado e prosseguindo em direção à veia cava inferior. O fígado é dissecado da face anterior da veia cava retro-hepática realizando-se ligaduras isoladas dos ramos venosos. O órgão é rodado na cavidade abdominal tanto para direita quanto para a esquerda, ligando-se individualmente todos os vasos retro-hepáticos. O procedimento é facilitado mobilizando-se o lobo direito do fígado e dissecando-se o esquerdo e o lobo caudado da veia cava inferior.

Finalmente, as veias hepáticas direita, média e esquerda são dissecadas, obtendo-se curta distância do parênquima hepático, local onde é colocada uma pinça vascular para secção dessas e remoção do fígado. Tais veias individualizadas podem ser utilizadas para a anastomose da veia cava supra-hepática, na forma de um óstio comum entre três ou entre duas veias hepáticas.

O enxerto hepático é trazido para o campo cirúrgico, sendo colocado na fossa hepática. As anastomoses são realizadas na seguinte ordem: veias hepáticas e veia cava; veia porta, artéria hepática e via biliar. Uma sutura com polipropileno 4-0 contínua é realizada entre as veias hepáticas e veia cava do enxerto. A confecção da anastomose da veia porta é feita de maneira término-terminal com polipropileno 6-0 contínuo, tomando-se cuidado para ficar num tamanho ideal sem ter um comprimento redundante e tendo-se o máximo de cuidado para não ocorrer torção ou estenose da área suturada, utilizando-se para evitar a estenose o fator de crescimento (DUCERF et al., 1996), que consiste em evitar que os nós sejam feitos por completos até o completo enchimento da veia, permitindo a completa expansão da sutura.

Neste momento, a perfusão do enxerto é iniciada com a liberação da pinça da veia cava seguida posteriormente de liberação da pinça da veia porta. Em seguida é feita a anastomose arterial e biliar.

A reconstrução arterial depende da anatomia do doador e receptor. De modo geral, um “patch” de Carrel ou o tronco celíaco do doador é anastomosado término-terminal com a bifurcação da artéria hepática com a artéria gastroduodenal.

A sutura é geralmente feita com polipropileno 7-0 contínuos ou separados. Quando a anatomia do receptor é desfavorável pode ser necessária à utilização de enxertos vasculares, geralmente um conduto da artéria ilíaca anastomosado diretamente na aorta. A reconstrução biliar é a etapa final do procedimento e é geralmente feita término-terminal com sutura em pontos contínuos ou separados com fio PDS 6-0.

3.4 Imunossupressão

Após a revascularização do fígado pela veia porta, é administrada por via endovenosa 1,0g de metilprednisolona. No pós-operatório, são utilizadas a prednisona e o tacrolimus. Os níveis de tacrolimus desejados eram entre 10 e 15 ng/ml no primeiro mês. Em caso de nefrotoxicidade ou de disfunção renal é associado o imunossupressor micofenolato mofetil.

3.5 Análise estatística

Considerando a não normalidade da amostra para comparação dos grupos foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O valor do p bicaudal foi considerado significativo com 95% de probabilidade alfa ($p < 0,05$) para rejeitar a hipótese de nulidade. Foi utilizado o programa Graphpad Prism versão 4.0.

4. RESULTADOS

A Tabela I revela a distribuição do sexo nos 2 grupos de pacientes submetidos ao transplante de fígado. Como pode ser observado, houve predominância do sexo masculino tanto no Grupo 1 quanto no Grupo 2.

Tabela I: Sexo dos pacientes transplantados de fígado

Sexo	Grupo 1		Grupo 2	
	N	(%)	N	(%)
F	3	15,0	5	26,0
M	17	85,0	14	74,0
Total	20	100,0	19	100,0

Conforme demonstra a Tabela I, a maioria dos pacientes era do sexo masculino 17 (85,0%) para o Grupo 1 e 14 (74%) para o Grupo 2.

A figura 1 mostra a distribuição da idade dos pacientes. Observa-se que não houve diferença nos dois grupos estudados.

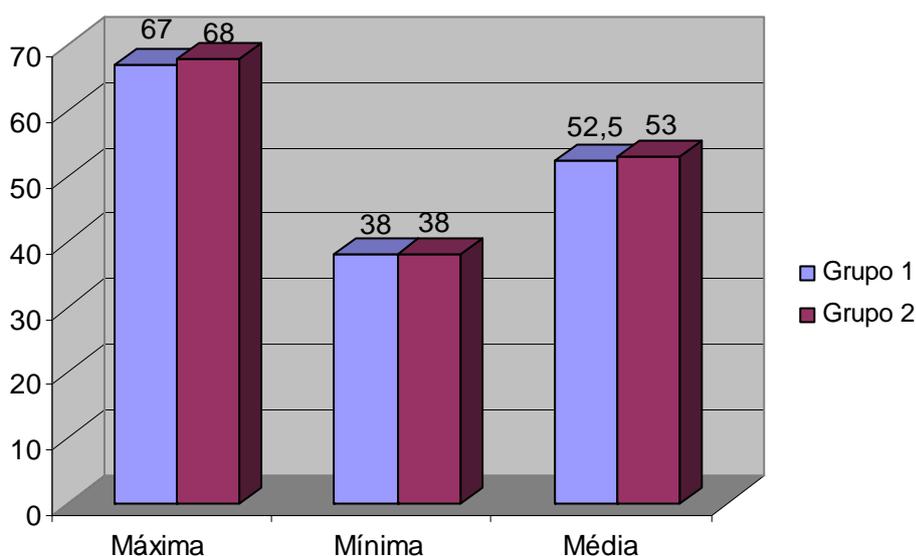


Figura 1 - Idade dos pacientes dos grupos 1 e 2.

A etiologia da doença hepática no Grupo 1 foi: cirrose por vírus C associado a álcool (6 casos), cirrose alcoólica (4 casos), cirrose criptogênica (3 casos), cirrose por vírus C (2 casos), cirrose por vírus C associada à hepatocarcinoma (2 casos), 1 cirrose por vírus C associada a álcool e hepatocarcinoma, 1 cirrose biliar primária e 1 cirrose por vírus B, conforme o Figura 2.

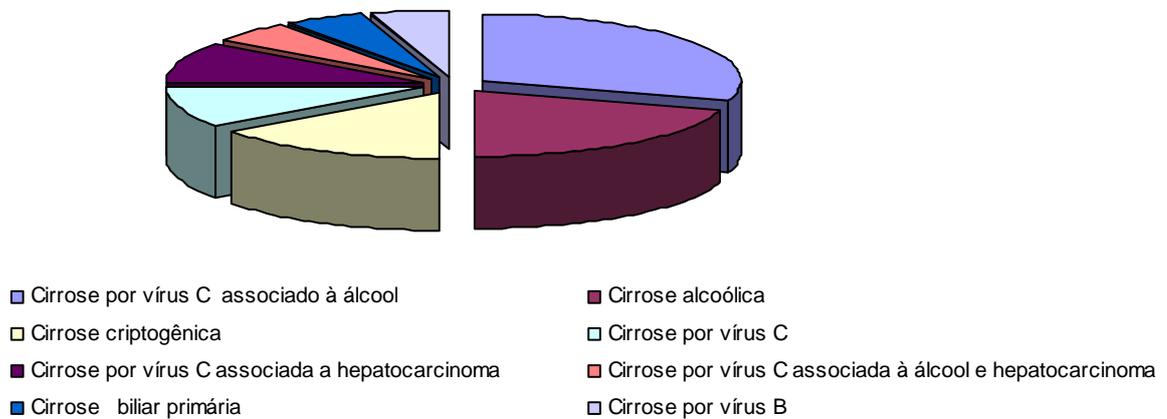


Figura 2 - Etiologia da doença hepática do Grupo 1.

A etiologia da doença hepática no grupo 2 foi cirrose por vírus C em 6 pacientes, cirrose criptogênica em 3 pacientes, cirrose por vírus B em 2 pacientes, cirrose por vírus C associada a hepatocarcinoma em 2 pacientes, cirrose alcoólica em 2 pacientes, cirrose alcoólica associada a vírus C em 1 paciente, cirrose por vírus B associado a hepatocarcinoma em 1 paciente, cirrose alcoólica associada a vírus C e hepatocarcinoma em 1 paciente, cirrose por hepatite autoimune em 1 paciente, conforme o Figura 3.

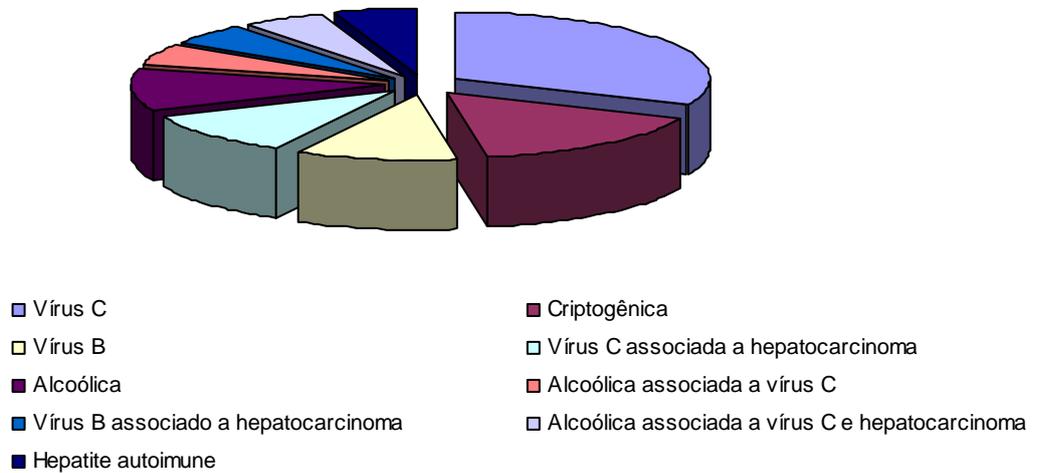


Figura 3 - Etiologia da doença hepática do Grupo 2.

Conforme mostram os resultados da figura 4, a média das concentrações séricas de AST no Grupo 1 foi de 1195 e 156,9 no 1º e 7º dia pós-operatório, respectivamente. A média do nível de ALT foi de 2145 e 139,30, respectivamente no 1º e 7º dia pós-operatório.

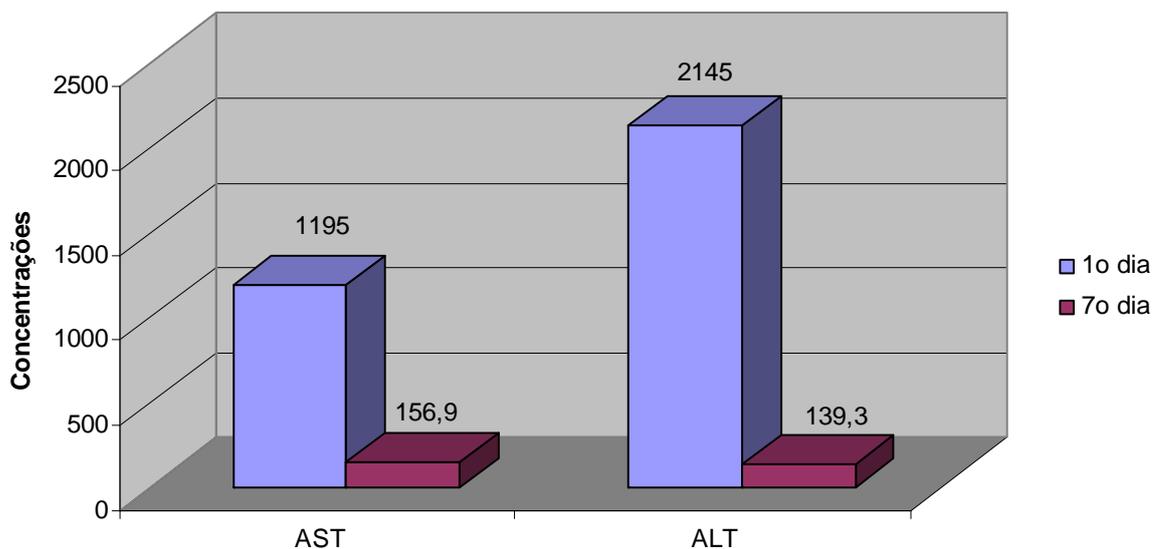


Figura 4 - Concentrações séricas das transaminases do Grupo 1 no 1º e no 7º dia pós-operatório.

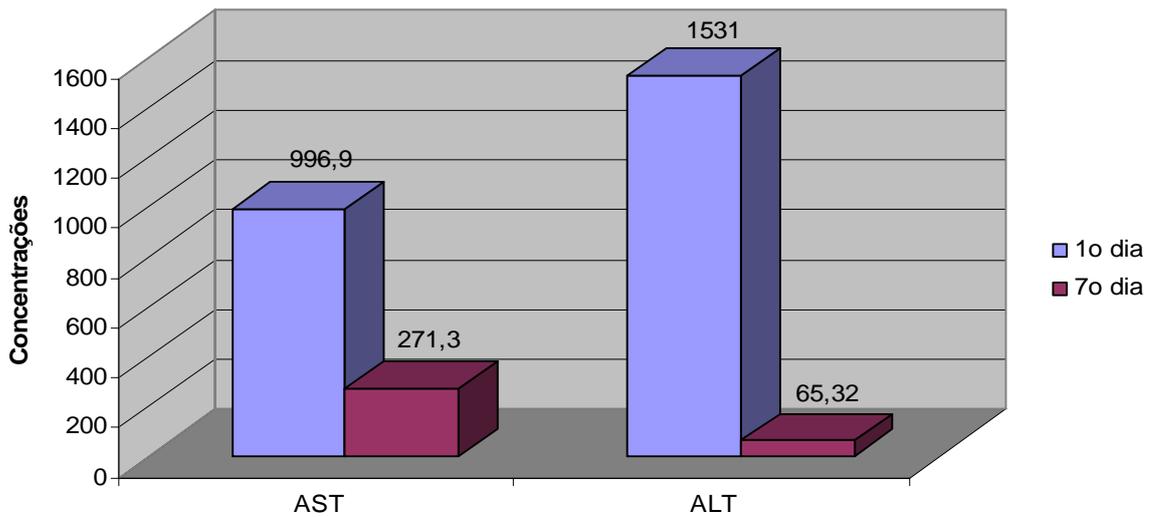


Figura 5 - Concentrações séricas das transaminases do Grupo 2 no 1º e no 7º dia pós-operatório.

Conforme mostra os resultados da figura 5, a média de AST no Grupo 2 foi de 996,9 e 271,30 no 1º e 7º dia pós-operatório, respectivamente. Enquanto que a média de ALT foi de 1531 e 65,32 no 1º e 7º dia, respectivamente.

Em relação às concentrações séricas das transaminases dos grupos 1 e 2 no 1º e 7º dia pós-operatório, foi verificado que não houve diferença entre os grupos. Nas figuras 6 e 7 estão apresentado os respectivos valores.

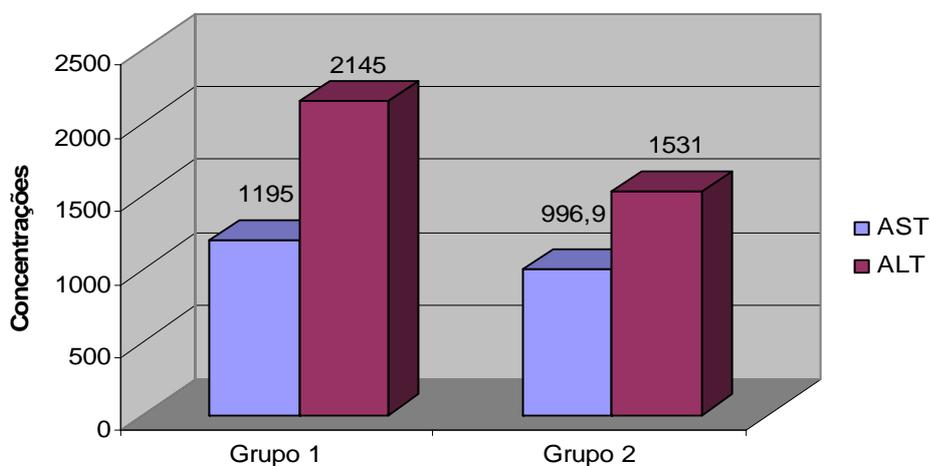


Figura 6 – Concentrações séricas das transaminases dos grupos 1 e 2 no 1º dia pós-operatório.

De acordo com os dados apresentados na figura 6, verificou-se que não houve diferença quando comparados os níveis de AST e ALT nos dois grupos no 1º dia pós-operatório.

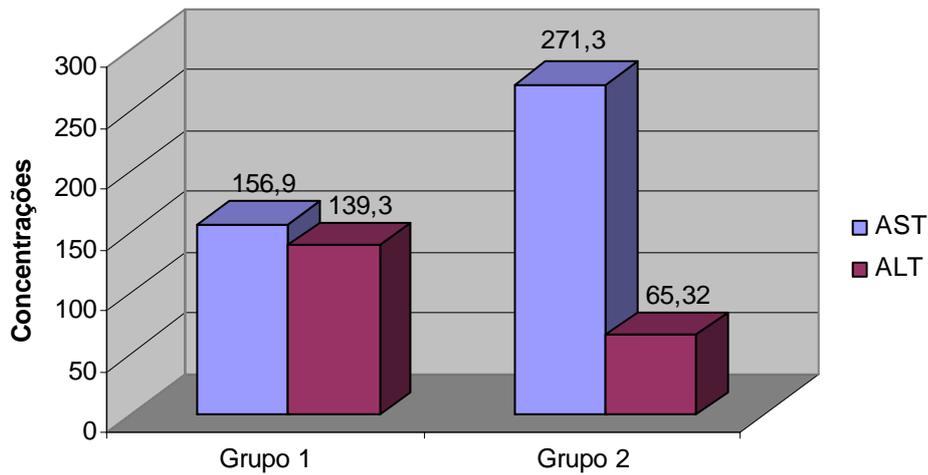


Figura 7 - Concentrações séricas das transaminases dos grupos 1 e 2 no 7º dia pós-operatório.

Foi verificado que não houve diferença quando comparados as concentrações séricas de AST e ALT nos dois grupos no 7º dia pós-operatório

No referente às concentrações séricas de bilirrubina foram de 2,66 mg/dl e de 4,03 mg/dl no 1º e 7º dia, respectivamente, para o Grupo 1. Em relação à média do valor do INR, foi de 2,34 e 1,24 no 1º e 7º dia pós-operatório, conforme figura 8.

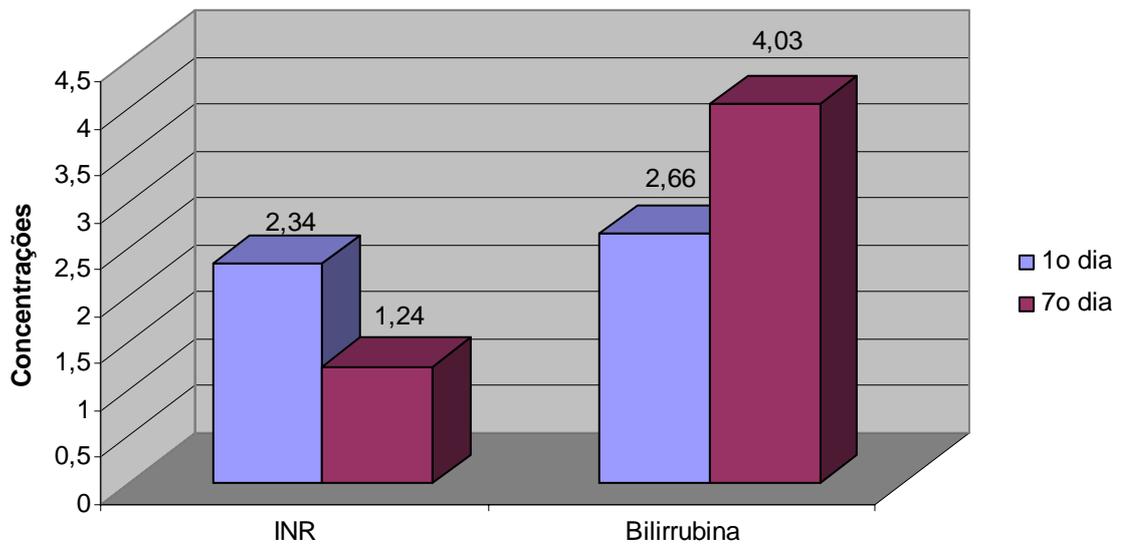


Figura 8 - Média dos valores de INR e concentrações séricas de bilirrubina do Grupo 1 no 1º e no 7º dia pós-operatório.

As concentrações séricas de bilirrubina no Grupo 2 foram de 2,54 mg/dl e 2,48 mg/dl no 1º e 7º dia, respectivamente. Em relação à média do valor do INR, foi de 2,80 e 1,33 no 1º e 7º dia, conforme figura 9.

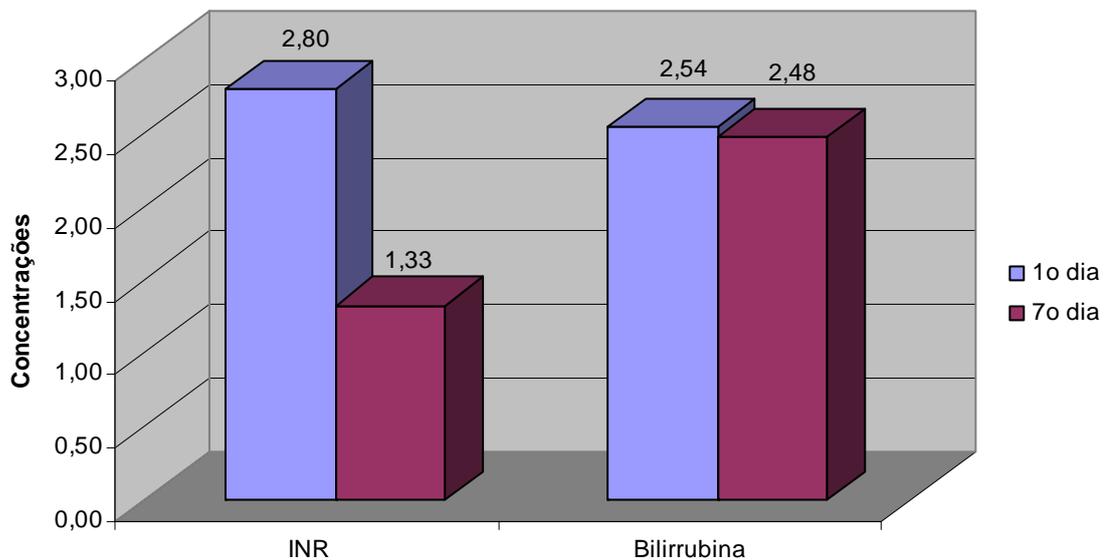


Figura 9 - Média dos valores de INR e concentrações séricas de bilirrubina do Grupo 2 no 1º e no 7º dia pós-operatório.

Nas Figuras 10 e 11 pode ser observado os valores dos níveis de INR e concentrações séricas de bilirrubina dos grupos 1 e 2 no 1º e no 7º dia pós-operatório, respectivamente.

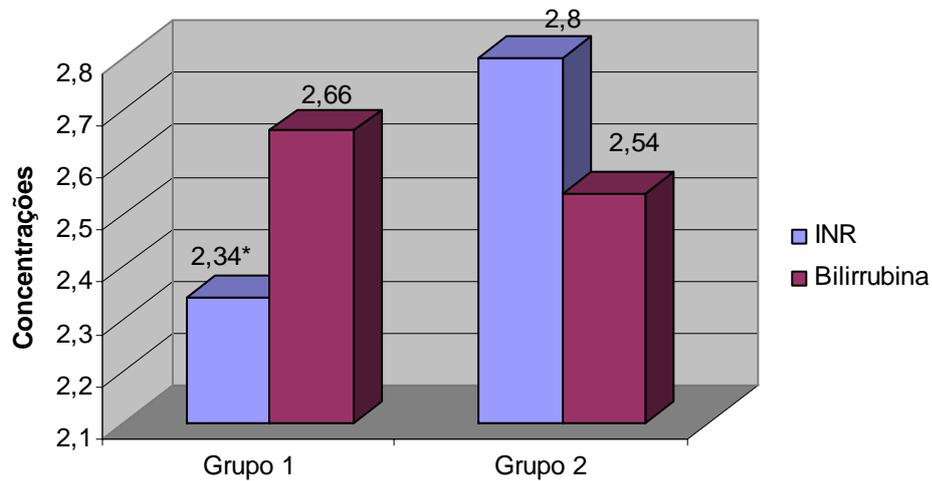


Figura 10 - Média dos valores de INR e concentrações séricas de bilirrubina no 1º dia pós-operatório entre os 2 grupos (*p= 0,04).

Quando comparados o valor do INR entre os dois grupos, foi verificado que o valor do INR no 1º dia pós-operatório foi maior no grupo 2 ($p = 0,04$). Não houve diferenças as concentrações séricas de bilirrubina (figura 10).

No 7º dia pós-operatório, não houve diferenças nas concentrações séricas de bilirrubina e nos valores de INR entre os dois grupos, conforme Figura 11.

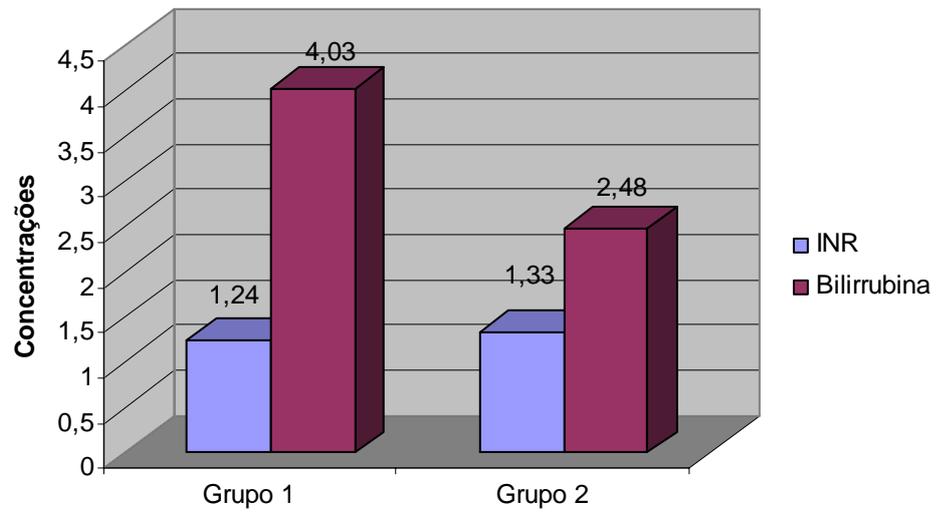


Figura 11 - Média dos valores de INR e concentrações séricas de bilirrubina no 7º dia pós-operatório entre os dois grupos.

5. DISCUSSÃO

As principais doenças hepáticas tratadas pelo transplante são a cirrose causada pelo vírus C e a cirrose alcoólica, de acordo com uma análise de 24.900 transplantes realizados nos EUA (UNOS 1987-1998). As indicações de transplante hepático no presente estudo coincidem com o descrito na literatura, sendo a hepatite C e o álcool responsáveis por 55% dos casos.

O escore MELD (Model End-stage Liver Disease), modelo americano de gravidade da doença hepática terminal, começou a ser utilizado no Brasil em julho de 2006 para alocar pacientes na lista de espera, mudando da forma cronológica para o critério de gravidade. Esta medida foi uma tentativa de reduzir a taxa de mortalidade na lista de espera, que no Estado do Ceará estava em torno de 30% em 2006 (Brasil et al, 2006). Como este estudo foi finalizado na era anterior ao MELD, este critério não foi considerado.

A média de idade dos receptores neste estudo foi de 52,5 anos no grupo 1 e 53 anos no grupo 2. Garcia et al (2005) mostraram idade semelhante. A grande maioria dos doadores falecidos estavam internados no principal hospital de trauma do estado, tinham menos de 50 anos e foram vítimas de trauma crânio-encefálico. Uma única equipe foi responsável pela captação e pelo implante do enxerto, garantido a homogeneidade da técnica cirúrgica entre os dois grupos.

A não função primária do enxerto, descrita por Swaw, Gordon, Iatsuki e Starzl et al. (1985), é definida como falência do enxerto com elevação das enzimas hepáticas, nenhuma excreção biliar, coagulopatia e falência hepática dentro de 72 horas com alterações evidentes de necrose isquêmica no fígado. É necessário afastar causas vasculares como trombose de artéria hepática ou de veia porta. A única opção terapêutica nesta situação é o retransplante de urgência (GREIG et al., 1989, QUIROGA et. al., 1991, D'ALESSANDRO et al., 1993).

A disfunção do enxerto resulta em alterações das provas de função hepática, podendo ser transitórias e com recuperação gradual após 72 horas. A disfunção inicial do enxerto aumenta a mortalidade e morbidade do transplante e sua incidência está em torno de 22%. As variáveis analisadas neste estudo,

transaminases, bilirrubinas e INR, são aquelas que melhor avaliam este grau de disfunção (PLOGG et al. 1993).

O tempo de isquemia fria acima de 12 h tem sido referido como um fator importante de disfunção do enxerto (PORTE et al. 1998). O efeito deletério do tempo de isquemia foi minimizado no presente estudo, visto que este período foi inferior a 10 horas em todos os pacientes.

Além disso, no fígado, a reperfusão é considerada o evento chave que pode levar a falência do enxerto depois de prolongado tempo de isquemia. Embora alterações que ocorram durante a isquemia fria, como o edema e formação de células tumefeitas, a reperfusão induz a perda da viabilidade das células endoteliais e, é provavelmente, o fundamento da falência do enxerto após o transplante. Durante a isquemia fria, os hepatócitos tornam-se edemaciados e formam superfícies protusas. Na reperfusão, as células hepáticas sinusoidais iniciam uma seqüência de vacuolização da membrana, tumefação mitocondrial e lise, rarefação citoplasmática, condensação nuclear e morte celular. Na reperfusão do tecido hepático, ocorre ativação dos macrófagos hepáticos, ou seja, as células de Kupffer, com formação de partículas de fagócitos, liberação de enzimas hidrolíticas e destruição de células endoteliais (CALDWELL-KENKEL et al., 1989, CALDWELL-KENKEL; THURMAN; LEMASTERS, 1989, CALDWELL-KENKEL et al., 1991). Esta lesão que ocorre em menor ou maior grau no transplante de fígado é avaliada laboratorialmente nos primeiros dias de pós-operatório pelas transaminases hepáticas (ROSEN et al., 1998). Neste estudo, a elevação do nível sérico destas enzimas no primeiro dia foi semelhante nos dois grupos. No entanto, houve uma queda progressiva destes níveis, de tal forma que no sétimo dia estes valores estavam próximos da faixa de normalidade.

Nos últimos 20 anos, diferentes métodos e soluções foram usados para preservar a viabilidade do enxerto antes, durante e após o transplante, tornando-se mais compreendido o mecanismo da lesão de isquemia e reperfusão. Entretanto, apesar da melhora de sobrevida do enxerto, ainda é contado o tempo de preservação em horas e não em dias. O método e a solução de preservação são de grande importância como ponte entre o tempo despendido no processo de captação e o transplante, mantendo os tecidos vitalizados e melhorando a viabilidade do

órgão. Preferencialmente, os órgãos devem ser retirados em perfeitas condições e preservados na solução ideal (T'HART; LEUVENINK; PLOEG, 2002).

A mais popular técnica clinicamente aplicada é a preservação do órgão com solução gelada. Os efeitos negativos da hipotermia, entretanto, limitam a duração da preservação expressa como tempo de isquemia fria e existe a necessidade de se contrapor a estes efeitos deletérios (SOUTHARD; BELZER, 1995).

Durante o período de isquemia fria, ocorre uma diminuição do metabolismo intracelular, aumento do sódio intracelular causando edema celular, diminuição do pH intracelular e formação de radicais livres. Ocorrem também alterações no citoesqueleto, com conseqüente elevação da concentração do cálcio e depleção de ATP com ativação das fosfolipases e morte celular (T'HART; LEUVENINK; PLOEG 2002).

As diferentes soluções existentes hoje tendem a agir minimizando estes efeitos. Por estes motivos, estas soluções devem conter menor quantidade de sódio e devem ter capacidade de tamponamento. Frequentemente, são usados o fosfato, a histidina ou o citrato para esta função. São importantes ainda as substâncias impermeantes como glicose, lactobionato, manitol, rafinose. Os colóides são efetivos ingredientes nestas soluções de preservação, pois não ultrapassam a barreira celular e previnem a formação de edema intersticial. O alopurinol e a glutatona inibem as enzimas precursoras da formação de radicais livres, contribuindo para um menor dano celular após reperfusão (VAN et al., 2001, T'HART; LEUVENINK; PLOEG, 2002, RINGE et al, 2005, NARDO et al., 2005).

Em 1988, Belzer desenvolveu a solução mais utilizada nos grandes centros de transplante do mundo, sendo considerada a solução padrão de preservação (NARDO et al., 2005). Antes da introdução da solução de Belzer, o tempo de isquemia fria máximo permitido para a preservação do enxerto hepático era de oito horas com a solução de Collins. A solução de Belzer permitiu prolongar o tempo de preservação do fígado por mais de 12 horas (D'ALESSANDRO et al., 1991).

Este estudo compara dois esquemas de perfusão utilizando as soluções de Collins e Belzer, sendo a solução de Collins infundida pela aorta e a solução de Belzer ou Collins pela veia porta.

Adam et al. (1996), compararam dois grupos num total de 550 transplantes de fígado no Hospital de Paul Brousse de Paris. Em um grupo, utilizou apenas a solução de Belzer e em outro grupo as soluções de Belzer e Collins, semelhante a este estudo. Os parâmetros utilizados para mensurar a disfunção hepática foram as transaminases no quinto dia pós-transplante, os níveis de bilirrubina no terceiro e décimo dia pós-transplante e o tempo de protrombina no segundo e no quinto dia pós-transplante. Foi ainda avaliado o padrão de necrose dos hepatócitos nas biópsias rotineiras realizadas após a reperusão do enxerto hepático. No grupo que utilizou uma única solução (Belzer), ocorreu um aumento do tempo de protrombina que persistiu no terceiro e no quinto dia pós-operatório, mesmo quando excluídos os procedimentos de urgência (hepatite fulminante e retransplante), devido aos seus riscos e complicações específicas. Ocorreu também uma tendência de aumento da AST no grupo que utilizou exclusivamente a solução de Belzer. Ocorreu também uma diminuição da necrose hepática histologicamente comprovada no grupo que utilizou as duas soluções. A menor viscosidade da solução de Collins permitiu uma melhor pressão de perfusão, contribuindo para uma distribuição mais homogênea da solução de preservação em todo o parênquima hepático. Estes autores concluíram que a associação da solução de Belzer e Collins na preservação de enxertos hepáticos provenientes de doador falecido, foi fator determinante da qualidade do órgão, contribuindo inclusive na redução do sangramento intra-operatório.

Este estudo utilizou nos dois grupos o mesmo esquema de perfusão pela aorta com solução de Collins. A diferença entre os dois grupos residia na perfusão pela veia porta; no grupo 1, foi utilizado 1L de Belzer e no grupo 2, 1L de Collins. As variáveis utilizadas foram às concentrações séricas de transaminases, bilirrubinas e valores do INR no primeiro e no sétimo dia pós-transplante. O valor de INR no primeiro dia de pós-operatório foi maior no grupo 2, que utilizou somente solução de Collins, mas foi normalizado no 7º dia pós-operatório. As transaminases e os níveis de bilirrubinas foram semelhantes nos dois grupos no 1º e 7º dia pós-operatório. Foram excluídos os casos mais peculiares e complexos de transplante, como o

retransplante e o transplante por hepatite fulminante, semelhante à casuística descrita por Adam et al. (1996).

No presente estudo, houve aumento do INR no grupo 2 somente no primeiro dia de pós-operatório quando comparado os dois grupos. Este achado pode refletir uma disfunção inicial do enxerto mais evidente no grupo que utilizou um menor volume de solução de Belzer. No entanto, no sétimo dia de pós-operatório, os valores do INR foram semelhantes nos dois grupos, sugerindo que houve uma recuperação progressiva da função hepática. Diferente deste estudo, Adam et al. (1996) encontraram uma queda da atividade protrombínica no primeiro e quinto dia pós-operatório no grupo que utilizou somente solução de Belzer, quando comparado com o grupo que empregou a solução de Belzer associada com a de Collins

Adam et al encontraram uma redução significativa no custo do transplante de fígado quando se associava a solução de Collins, com economia em torno de \$750 por procedimento (ADAM et al, 1996).

Este estudo comparou dois esquemas utilizando a solução de Belzer e Collins. Como a solução de Belzer tem um custo bem maior que a solução de Collins, a não utilização de 1L de Belzer no grupo 2 implicou em uma redução significativa de custo. Se comparado a outros estudos que empregam exclusivamente solução de Belzer, esta economia seria bem superior.

No Estado do Ceará, um litro de Belzer com as taxas de importação custa em torno de R\$ 1.800,00. No ano de 2007, 62 transplantes de fígado foram realizados. A redução de 1L de solução de Belzer por transplante, significaria uma economia anual de R\$ 116.000,00, que poderia ser investida em benefício do próprio programa.

Este estudo da Universidade Federal do Ceará demonstrou que os dois esquemas de preservação podem ser utilizados no transplante de fígado com doador falecido sem conseqüências deletérias para o enxerto. O esquema de perfusão do grupo 2 por ter menor custo passou a ser o padrão nesta Instituição.

6. CONCLUSÕES

Os dois esquemas de preservação são efetivos em preservar a função hepática, desde que o tempo de isquemia fria não ultrapasse 10 horas.

O esquema de perfusão do Grupo 2, que utilizou somente 1 L de Belzer, tem um menor custo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, R. BISMUTH, H.; DIAMOND, T.; DUCOT, B.; MORINO, M.; ASTARCIOGLU, I.; JOHANN, M. et al. Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. **Lancet**, v. 340, n. 8843, p. 1373-1376, 1992.

ADAM, R.; ASTARCIOGLU, I.; RACCUIA, J. S.; DUCOT, B.; REYNES, M.; BISMUTH, H. Beneficial effects of Euro-collins as aortic flush for the procurement of human livers. **Transplantation**, v.61, n.5, p. 705-709, 1996.

ANDERSON, C. D.; BELOUS, A. A.; PIERCE, J. A.; NICOUD, I. B. C.; KNOX, C. A.; WAKATA, A. A. et al. Mitochondrial calcium uptake regulates cold preservation induced Bax translocation and early reperfusion apoptosis. **Am J Transplant**, v.4, p.352-362, 2004.

ARUMUGAM, T. V. S. M. Complement mediators in ischemia-reperfusion injury. **Clin Chim Acta**, v. 374, p.33-45, 2006.

BELZER, F. O.; SOUTHARD, J. H. Principles of solid-organ preservation by cold storage. **Transplantation**, v.45, n.4, p. 673-676, 1988.

BENICHOU, J.; HALGRIMSON, C. G.; WEIL, R.; KOEP, L. J.; STARZL, T. E. Canine and human liver preservation for 6-18 hours by cold infusion. **Transplantation**, v. 24, n. 6, p. 407-411, 1977.

BRASIL, I. R.; GARCIA, J. H.; VIANA, F.; ROCHA, T. D. VASCONCELOS, J. B.; COSTA, P. E. et al. Fatores associados à mortalidade precoce em lista de espera de transplante hepático em pacientes em lista de espera com pontuação MELD baixa. **J Bras Transpl**, v. 9, p.522-524, 2006.

CALDWELL-KENKEL, J. C.; THURMAN, R. G.; LEMASTERS, J. J. Selective loss of nonparenchymal cell viability after cold, ischemic storage of rat livers. **Transplantation**, v. 48, p. 834-837, 1989.

CALDWELL-KENKEL, J. C.; CURRIN, R. T.; TANAKA, Y.; RONALD, G.; THURMAN, R. G.; LEMASTERS, J. J. Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers. **Hepatology**, v.10, p. 292-299, 1989.

CALDWELL-KENKEL J. C.; CURRIN, R. T.; TANAKA, Y.; THURMAN, R. G.; LEMASTERS, J. J. Kupfer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat livers: effects of reperfusion. **Hepatology**, v.13, n. 1, p. 83-95, 1991.

CALNE, R. Y. Cyclosporin. **Nephron**, v.26, n.2, p 57-63. 1980.

CANTISANI, G. P.; ZANTONELLI, M. L. Cirurgia do transplante hepático e suas complicações. In: GARCIA, V. D.; ABBUD FILHO, M.; NEUMANN, J.; PESTANA, J. O. M. **Transplante de órgãos e tecidos**. São Paulo: Segmento Farma Editora, 2006. p.537-549.

CLAVIEN, P. A.; HARVEY, P. R. C.; STRASBERG, S. M. Preservation and reperfusion injuries in liver allograft: an overview and synthesis of current studies. **Transplantation**, v.53, n. 5, p.957-978, 1992.

COLLINS, G. M.; SHUGARMAN, M. B.; TERASKI, P. I. Kidney preservation for transportation. **Lancet**, v.1, p. 1219-1222, 1969.

D'ALESSANDRO, A. M.; PLOEG, R. J.; KNECHTLE, S. J.; PIRSCH, J. D.; STEGALL, M. D.; HOFFMANN, R. et al. Retransplantation of the liver-A seven-year experience. **Transplantation**, v.55, n.5, p.1083-1086, 1993.

D'ALESSANDRO, A. M.; KALAYOGLU, M.; SOLLINGER, H. W.; PIRSCH, J. D. Current status of organ preservation with university of Wisconsin solution. **Arch Pathol Lab Med**, v. 115, p. 306-310, 1991.

DINARELLO, C. A.; GELFAND, J. A.; WOLFF, S. M. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. **JAMA**, v. 269, n.14, p.1829-1835, 1993.

DREIKRON, K.; HORSCH, R.; ROUL, L. 48 to 96 hour preservation of canine Kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using the Euro-Collins solution. **Eur Urol**, v., p.221-224, 1980.

DUCERF, C.; RODE, A.; ADHAM, M.; DE LA ROCHE, E.; BIZOLLON, T.; BAULIEUX, J. et al. Hepatic outflow study after piggyback liver transplantation. **Surgery**, v. 120, n.3, p. 484-487, 1996.

FOLEY, D. P.; CHARI, S. C. Ischemia-reperfusion injury in transplantation: novel mechanisms and protective strategies. **Transplant Reviews**, v.21, n.1, p. 43-53, 2007.

GAO, W.; BENTLEY, R. C.; MADDEN, J. F.; CLAVIEN, P. A. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation. **Hepatology**, v. 27, p.1652-1660, 1998.

GARCIA, J. H. P.; VASCONCELOS, J. B.; BRASIL, I. R.; COSTA, P. E.; VIEIRA, R. P.; MORAES, M. O. Transplante de fígado: resultados iniciais. **Rev Col Bras Cir**, v. 32, p. 100-103, 2005.

GASSER, M.; WAAGA, A. M.; HOLTHE, J. E. K. V.; LENHARD, S. M.; LASKOWSKI, I.; SHAW, G. D. et al. Normalization of brain death-induced injury to rat renal allografts by recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand. **J AM Soc Nephrol**, v.13, p.1937-1945, 2002.

GLANEMANN, M.; LANGREHR, J. M.; STANGE, B. J. Clinical implications of hepatic preservation injury after liver transplantation. **Am J transplant**, v.3, p.1003-1009, 2003.

GREIG, P. D.; WOOLF, G. M.; ABECASSIS, M.; STRASBERG, S. M.; TAYLOR, B.; SUPERINA, R. A. et al. Treatment of Primary liver graft non-function with prostaglandin E1 results in increased graft and patient survival. **Transplant Proc**, v.21, n. 3, p.2385-2388, 1989.

HALLORAN, P. F. Call for revolution: a new approach to describing allograft deterioration. **Am J Transplant**, v.2, p.195-200, 2002.

HOWARD, T. K.; KLINTMALM, G. B. G.; COFER, J. B.; HUSBERG, B. O S.; GOLDSTEIN, R. M.; GONWA, T. A. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation*, v.49, n.1, p.103-107, 1990.

IKEDA, T.; YANAGA, K.; KISHIKAWA, K.; KAKIZOE, S.; SHIMADA, M.; SUGIMACHI, K. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. **Hepatology**, v.16, n. 2, p.454-461, 1992.

IWATSUKI, S.; STARZL, T. E.; TODO, S. et al. Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. **Transplant Proc**, v. 20, Suppl 1, p. 498-504, 1988.

KANG, K. J. Mechanism of hepatic ischemia/reperfusion injury and protection against reperfusion injury. **Transplant Proc**, v.34, n.7, p.2659-2662, 2002.

KEEFE, E. B. Liver transplantation at the millennium: past, present, and future. **Clin Liver Dis**, v.4, p. 241-255, 2000.

KHANDOGA, A.; HANSSCHEN, M.; KESSLER, J. S.; KROMBACH, F. Cd4 T cells contribute to postischemic liver injury in mice by interacting with sinusoidal endothelium and platelets. **Hepatology**, v.43, p.306-315, 2006.

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

LEMASTERS, J. J.; THURMAN, R. G. Reperfusion Injury after liver preservation for transplantation. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.37, p.327-338, 1997.

LEMASTERS, J. J.; BUNZENDAHL, H. THURMAN, R. G. Preservation of the liver. In: MADDREY, W. C.; SCHIFF, E.; SORRELL, M. F. **Transplantation of liver**. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 251-268. Cap. 16.

MUELLER, A. R.; PLATZ, K. P.; SCHUMACHER, G.; RIGER, J.; GEBAUER, B.; NEUMANN, U. et al. Mechanisms of preservation and reperfusion injury in human liver transplantation. **Transplant Proc**, v.29, n.8, p.3455-3457, 1997.

MUELLER, A. R.; PLATZ, K. P.; HAAK, M.; UNDI, H.; MULLER, C.; KOTTGEN, E. et al. The release of cytokines, adhesion molecules, and extracellular matrix parameters during and after reperfusion in human liver transplantation. **Transplantation**, v.62, n.8, p. 1118-1126, 1996.

NARDO, B.; BERTELLI, R.; MONTALTI, R.; BELTEMPO, P.; PUVIANI, L.; PACILÈ, V. et al. Preliminary results of a clinical randomized study comparing Celsior and HTK solutions in liver preservation for transplantation. **Transplant Proc**, v.37, p.320-322, 2005.

OLDHAFER, K. J.; BORNSCHEUER, A.; FRUHAUF, N. R.; FRERKER, M. K.; SCHLITT, H. J.; RINGE, B. et al. Rescue hepatectomy for initial graft non-function after liver transplantation. **Transplantation**, v.67, n. 7, p.1024-1028, 1999.

PLOEG, R. J.; D'ALESSANDRO, A. M.; KNECHTLE, S. J.; STEGALL, M. D.; PIRSCH, J. D.; HOFFMANN, R. M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. **Transplantation**, v. 55, p.807-813, n. 4, 1993.

POKORNY, H.; GRUENBERGER, T.; SOLIMAN, T.; ROCKENSCAUB, S.; LANGLE, F.; STEININGER, R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. **Transpl Int**, (suppl 1), S154-S157, 2000.

PORTE, R. J.; PLOEG, R. J.; HANSEN, B.; VAN BOCKEL, J. H.; THOROGOOD, J.; PERSIJN, G. G. et al. Long-term graft survival after liver transplantation in the UW era: late effects of cold ischemia and primary dysfunction . European Multcentre Study Group. **Transpl Int**, v.11 (suppl 1), p.164-167, 1998.

QUIROGA, J.; COLINA, I.; DEMETRIS, A. J.; STARZL, T. E.; VAN THIEL, D. H. Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive patients. **Hepatology**, v. 14, p.1054-1062, 1991.

RENARD, T. H.; ANDREWS, W. S.; SCHLATTER, M. G.; CONLIN, C. University of Wisconsin preservation solution compared with Eurocollins preservation solution in pediatric liver transplantation. **J Pediatric Surgery**, v. 28, n. 5, p707-711, 1993.

RINGE, B.; BRAUN, F.; MORITZ, M.; ZELDIN, H.; MEYERS, S. W. Safety and efficacy of living donor liver preservation with HTK solution. **Transplant Proc**, v.37, p.316-319, 2005.

ROSEN, H. R.; MARTIN, P.; GOSS, J.; DONOVAN, J.; MELINEK, J.; RUDICH, S. et al. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. **Transplantation**, v.65, n.1, p.68-72, 1998.

SCHUPPAN, D. SOMASUNDARAM, R.; DIETERICH, W. EHNIS, T.; BAUER, M. The extracellular matrix in cellular proliferation and differentiation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.733, p.87-102, 1994.

SOUTHARD, J. H.; BELZER, F. O.; Organ Preservation. **Annu Rev Med**, v.46, p.235-247, 1995.

STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; VONKAULLA, K. N.; HERMANN, G.; BRITTAIN, R. S.; WADDELL, W. R. Homotransplantations the liver in humans. **Surg Gynecol Obstet**, v. 117, p. 659-667, 1963.

STARZL, T. E. IWATSUKI, S.; SHAW JR, B. W.; VAN THIEL, D. H.; GARTNER, J. C.; ZITELLI, B. J. et al. Analysis of liver transplantation. **Hematology**, v. 4, n. 1, p. 47-49, 1984.

STARZL, T. E.; IWATSUKI, S.; VAN THIEL, D. H.; GARTNER, J. C.; ZITELLI, B. J, MALATAK, J. J. et al. Evolution of liver transplantation. **Hepatology**, v.2, n.5, p. 614-636, 1982.

STARZL, T. E. History of liver and other splanchnic organ transplantation. In: BUSUTIL, R. W.; KLINTMALM, G. B. **Transplantation of the liver**. Philadelphia: Saunders, 1996. p. 3-22.

STARZL, T. E. **The puzzle people**: memoirs of transplant surgeon. New York: University of Pittsburgh Press, 2003. 400 p.

SWAW, B. W.; GORDON, R. D.; IATSUKI, S. STARZL, T. E. Hepatic retransplantation. **Tansplant Proc**, v.17, p.264-271, 1985.

TAKADA, M.; NADEAU, K. C.; HANCOCK, W. W.; MACKENZIE, H. S.; SHAW, G. D.; WAAGA, A. M. et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. **Transplantation**, v.65, n.12, p.1533-1542, 1998.

T'HART, N. A.; LEUVENINK, H. G. D.; PLOEG, R. J. New solutions in organ preservation, **Transplant Reviews**, v. 16, n. 3, p.131-141, 2002.

TZARKIS, A.; TODO, S.; STARLZ, T. E. Orthotropic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava annals. **Surgery**, v. 210, n. 5, p. 649-652, 1989.

UNOS – United Network for Organ Sharing. Dados de janeiro de 2008. Disponível em: <http://www.unos.org>. Acesso em: 21 jan. 2008.

VAN, A. B. A. S.; LOTZ, Z.; TYLER, M.; KAHN, D. Impact of Celsior solution on hepatocellular, reperfusion and endothelial cell injury after liver transplantation, digestive. **Liver Dis**, v.33, p. 181-186, 2001.

ZHAI, Y.; SHEN, X. D.; HANCOCK, W. W.; GAO, F.; QIAO, B.; LASSMAN, C. et al. CXCR3⁺CD4⁺ T cells mediate innate immune function in the pathophysiology of liver ischemia/reperfusion injury . **J Immunol**, v. 176, p.6313-6322, 2006.

APÊNDICES

Tabela II: Idade dos pacientes que participaram do transplante de fígado, em Fortaleza, 2005

Idade	Grupo 1		Grupo 2	
	N	(%)	N	(%)
Máxima	67	43,0	68	43,0
Mínima	38	24,0	38	24,0
Média	52,5	33,0	53	33,0

Tabela III: Concentrações séricas das transaminases ALT dos grupos 1 e 2

Pacientes	Média	IC _{95%}	DP	p
Grupo 1				
1º	1195	669,60	1123,00	0,8883
7º	156,9	96,26	129,50	0,5091
Grupo 2				
1º	996,9	691,70	633,20	0,8883
7º	271,3	138,20	271,30	0,5091

*Intervalo de confiança

** Desvio padrão

Tabela IV: Concentrações séricas das transaminases AST dos grupos 1 e 2

Pacientes	Média	IC_{95%}	DP	p
Grupo 1				
1º	2145	951,20	2550	0,8112
7º	139,3	10,80	274,50	0,2611
Grupo 2				
1º	1531	1114	864,70	0,8112
7º	65,32	43,31	45,66	0,2611

*Intervalo de confiança

** Desvio padrão

Tabela V: Médias dos valores dos níveis de INR dos grupos 1 e 2, no 1º e 7º dias pós-operatório.

Pacientes	INR	IC_{95%}	DP	p
Grupo 1				
1º	2,34	1,65	1,47	0,0477
7º	1,24	1,15	0,10	0,1820
Grupo 2				
1º	2,80	2,29	1,05	0,0477
7º	1,33	1,22	0,22	0,1820

*Intervalo de confiança

** Desvio padrão

Tabela VI: Concentrações séricas de bilirrubina dos grupos 1 e 2 no 1º e 7º dias pós-operatório.

Pacientes	Bilirrubina	*IC_{95%}	**DP	p
Grupo 1				
1º	2,66	1,63	2,21	0,5838
7º	4,03	1,52	5,37	0,4315
Grupo 2				
1º	2,54	1,83	1,48	0,5838
7º	2,48	1,26	2,54	0,4315

*Intervalo de confiança

** Desvio padrão

Tabela VII: Composição da solução de Collins

Ingredientes	Concentração (nM)
KH ₂ PO ₄	15
K ₂ HPO ₄	43
KCL	15
NaHCO ₃	10
Na	116
Cl	15
pH	7,2
Osmolaridade	355

Tabela VIII: Composição da solução de Belzer

Ingredientes	Concentração
K-lactobionato	100 mM
Na KH ₂ PO ₄	25 mM
MgSO ₄	5 mM
Adenosina	5 mM
Glutathiona	3 mM
Rafinose	30 mM
Allopurinol	1 mM
Na	30 mM
K	120 mM
Hidroxiethyl starch	50 g/l
Dexametasona	8 mg/l
Insulina	100 U/l
Bactrim	0,5 ml/L
pH	7,4
Osmolaridade (mOs)	310-330

Tabela IX: Valores brutos das concentrações séricas de bilirrubina, AST, ALT e INR do Grupo 1, no 1º e 7º dia pós-operatório

Bilirrubina		AST		ALT		INR	
1º	7º	1º	7º	1º	7º	1º	7º
2,34	1	426	55	264	50	1,41	1,07
2,42	1,31	1507	87	940	133	1,37	1,04
0,3	0,62	2326	337	1390	337	1,71	1,06
2,66	5,09	2423	39	1134	284	2,32	1
0,96	1,16	466	76	461	134	1,43	1,13
5,31	8,94	8422	1271	1812	137	2,75	1,49
2,53	1,19	1414	41	2542	85	1,99	1,45
2,58	0,67	1017	100	784	98	2,78	1,17
2,26	0,66	354	19	354	56	2,02	1,32
5,75	21,4	6615	73	2745	589	7,7	1,69
9,59	12,4	8005,2	51	4686,6	119	3,9	1,53
0,45	0,38	348	75,4	330	58,3	2,47	1,44
4,16	4,77	3533	42	2224	118	3,73	1,38
0,69	3,14	151	100,7	220	250	1,18	1,14
2,01	10,1	949	102,3	680	164,7	2,01	1,03
0,9	1,14	1342	54,8	982	185,1	1,4	1,2
1,5	1,46	777	62	619	162	1,93	1,11
3,2	2,59	1045	118,4	675	75,4	1,37	1,1
2,78	2,04	1607	57	866	65	1,69	1,15

Tabela X: Valores brutos das concentrações séricas de bilirrubina, AST, ALT e INR do Grupo 2, no 1º e 7º dia pós-operatório

Bilirrubina		AST		ALT		INR	
1º	7º	1º	7º	1º	7º	1º	7º
4	8,28	885	121	426	233	2,55	1,24
2,86	1,8	1371	79,6	750	209	1,68	1,24
2,62	1,16	877	67	556	578	3,66	1,25
3,1	0,39	1985	43	1506	116	3,2	1,05
1,58	0,33	815	23	521	64	1,76	1,21
3,3	0,26	1297	35	868	153	2,07	1,11
0,7	1,39	2334	161,4	728	540	1,29	1,11
3,65	7,4	2086	59,2	1363	676,4	4,74	1,4
0,72	0,49	1005	18	886	76	3,3	1,09
4,7	3,28	416	44,6	172	40,5	3,05	1,13
1,2	2,35	3076	53,6	2116	65,7	3,8	1,79
0,27	0,32	2140	29,7	1390	45	2,39	1,62
2,45	3,21	2992	166	1906	1005	3,24	1,07
2,6	2,38	930	34	2215	205	2,94	1,55
3,39	3,75	2781	76	1577	365	5,16	1,52
0,88	0,27	2009	50	541	130	2,69	1,4
5,6	1,79	693	49	164	40	1,75	1,39
1,14	7,2	374	11	686	38	1,68	1,47
3,51	1,12	1026	120	570	576	2,25	1,6

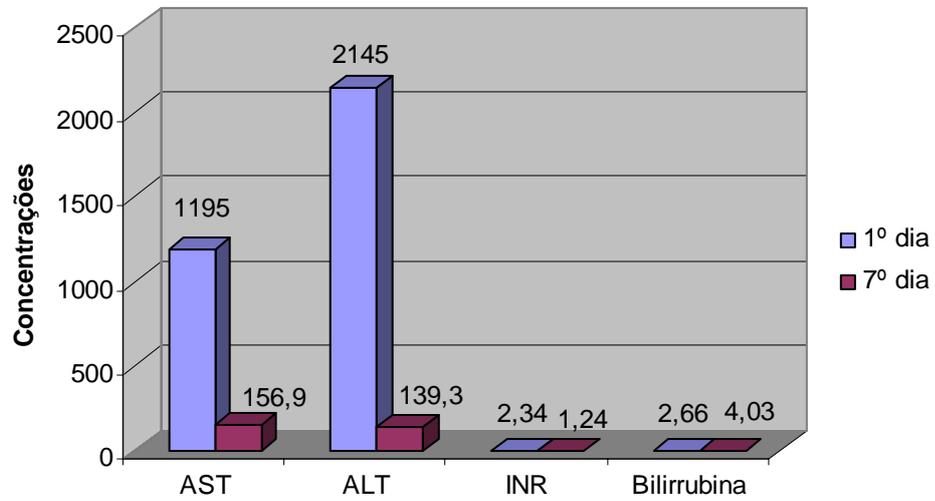


Figura 12 – Concentrações séricas das transaminases, bilirrubina e valores de INR do Grupo 1 no 1º e no 7º dia pós-operatório.

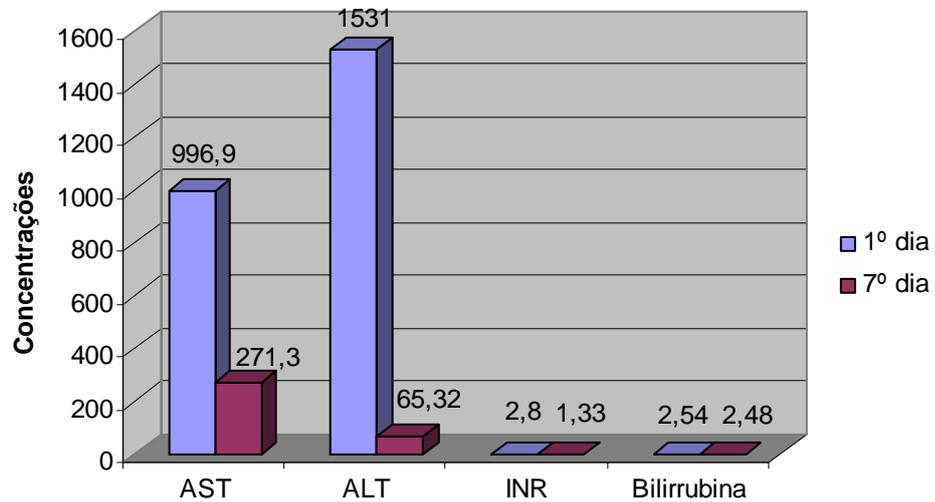


Figura 13 – Concentrações séricas das transaminases, bilirrubina e valores de INR do Grupo 2 no 1º e no 7º dia pós-operatório.

ANEXO A

Formula padrão para calcular o valor de MELD

$$\text{MELD} = 0,957 \times \text{Log e (creatinina mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirrubina mg/dl)} + 1,20 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10$$

- valor inteiro
- Caso os valores laboratório sejam menores que 1, arredondar para 1,0
- A creatinina poderá ter valor máximo de 4,0
- Se realizar diálise mais de duas vezes por semana, o valor de creatinina automaticamente assume 4,0

ANEXO B

Classificação de *Child-Turcotte-Pugh*

Pontos	1	2	3
Bilirrubinas (mg/dl)	<2	2-3	>3
(CEP e CBP*)	<4	4-10	>10
Albumina (g/l)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,8-2,3	>2,3
Ascite	Não	Leve ou controlada por drogas	Moderada a acentuada
Encefalopatia	Não	Grau 1-2	Grau 3-4
<i>Child A: 5-6 Child B: 7-9 Child C: 10-15</i>			

ANEXO C

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa


 UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
 Rua Capitão Francisco Pedro, 1250 - Rodolfo Teófilo - 60.430-370 - Fortaleza-CE
 FONE: (85) 3356-8888 / 4011-8210 - FAX: (85) 251-4801 - E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 057.06.02
 Pesquisador Responsável: Marco Aurélio Pessoa Barros
 Departamento / Serviço:
 Título do Projeto: "Avaliação da função hepática após transplante de fígado: estudo comparativo usando solução de Belzer e Collins."

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 06/11/06 o projeto de pesquisa: "Avaliação da função hepática após transplante de fígado: estudo comparativo usando solução de Belzer e Collins", tendo como pesquisador responsável Marco Aurélio Pessoa Barros.

Baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), o Comitê de Ética resolve classificar o referido projeto como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 06/11/07).

Fortaleza, 06 de novembro de 2006.


 Coordenadora do CEP - HUWC

Prof.ª Dr.ª Maria M. das Chagas Medeiros
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 CEPHUWC/UFCE