

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

BRUNO SALOMÉ DE MORAIS

**RECEPTORES SOLÚVEIS DO FATOR DE NECROSE TUMORAL
COMO PREDITORES DE MORTALIDADE E DISFUNÇÃO RENAL
APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Belo Horizonte

2014

BRUNO SALOMÉ DE MORAIS

**RECEPTORES SOLÚVEIS DO FATOR DE NECROSE TUMORAL
COMO PREDITORES DE MORTALIDADE E DISFUNÇÃO RENAL
APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches.

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Lúcio Teixeira Júnior.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Renato Santiago Gomes

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Prof^a Ana Rosa Figueiredo Pimentel

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia: Prof. José Renan da Cunha Melo

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia: Prof^a. Ivana Duval de Araújo

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:

Prof. José Renan da Cunha Melo

Prof. Marcelo Dias Sanches

Prof^a. Ivana Duval Araújo

Prof. Alcino Lazaro da Silva

Prof^a. Maria Isabel Toulson Davisson Correa

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Representante Discente:

José Carlos Souza Vilela

A minha filha,
esposa,
aos meus pais
e minhas irmãs.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar até aqui.

Ao Professor Doutor Marcelo Dias Sanches, por viabilizar a realização do estudo e pela valiosa orientação.

Ao Professor Dr. Antonio Dias Teixeira, pela disponibilização dos *kits* de dosagem das interleucinas, pela contribuição intelectual e coorientação.

A toda a equipe de transplante hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo apoio; em especial, à equipe de anestesiologia.

Aos amigos da equipe de anestesiologia do Hospital Lifecenter e equipe de cirurgia plástica do Dr. Ticiano Cló, por terem sacrificado seus horários de trabalho para me ajudarem prontamente.

Aos acadêmicos Guilherme Freitas Araújo, Guilherme Cançado, Grisson Camilo De Lellis Júnior, Rodrigo Ralemadhá Gonçalves Rodrigues, Jader Freitas Maciel e anestesiologista Emerson Seiberlich, pelo auxílio na coleta de dados.

Às enfermeiras Malvina Maria de Freitas Duarte, Ângela Aparecida Lima, Josely Santana Amorim, pela ajuda na coleta dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

A Aline Silva de Miranda, Isabela Guimarães Barbosa e Natália Pessoa Rocha, pela colaboração na dosagem das amostras.

Ao Fernando Henrique Pereira, do Núcleo de Apoio à Bioestatística da Faculdade de Medicina da UFMG, pela contribuição na análise estatística dos dados.

Ao Professor Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, pela gentileza em ceder o laboratório para o processamento e armazenamento das amostras.

Aos meus queridos pais Morais e Vânia, pelo exemplo de amor, honestidade e dedicação.

As minhas irmãs Aline e Thaís, pela cumplicidade.

A minha querida esposa Lívia, pela compreensão, apoio incondicional e incentivo para a concretização desta etapa.

A minha filha Catarina, pela alegria e graciosidade.

Aos pacientes, que permitiram a realização deste estudo.

A todos aqueles que não foram citados e que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização desta pesquisa.

Esta pesquisa recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

RESUMO

Introdução: diversos fatores de risco influenciam a sobrevivência após o transplante hepático (TH). O objetivo primário desta pesquisa foi verificar a capacidade dos receptores solúveis do fator de necrose tumoral (STNF-R) em prever disfunção renal ou óbito após o TH. Alguns estudos têm demonstrado a relação do receptor solúvel de fator de necrose tumoral 1 (STNF-R1) e receptor solúvel de fator de necrose tumoral 2 (STNF-R2) em pacientes hepatopatas com pior evolução clínica, porém não há relatos de correlação de medida desses marcadores no perioperatório e prognóstico após o TH. Acredita-se que o conhecimento do grau de ativação imune a partir da dosagem perioperatória dos receptores solúveis do TNF possa auxiliar na predição de evolução após o TH.

Método: os dados foram coletados de forma prospectiva de 122 pacientes submetidos a transplante hepático ortotópico com doador cadáver, de setembro de 2008 a dezembro de 2011. Amostras de sangue foram coletadas em sete momentos distintos do perioperatório (período entre indução anestésica e incisão cirúrgica - T1; imediatamente antes da clampagem da veia porta - T2; 5 minutos antes da perfusão do enxerto - T3; 15 minutos após a reperfusão - T4; 2 horas após a reperfusão - T5, 8 horas após a reperfusão - T6 e 24 horas após a reperfusão - T7) e analisadas pelo método *Enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA). A análise estatística foi realizada com análise univariada seguida de regressão logística multivariada. Os valores preditivos das variáveis significativas foram calculados com base na curva *receiver-operator characteristic* (ROC).

Resultados: a sobrevida em 30 dias e um ano após o TH foi de 91% e 81%, respectivamente. A incidência de disfunção renal pós-operatória no primeiro mês foi de 17%. Cada aumento de 1.000 pg/mL do STNF-R1 após 24 horas da reperfusão do enxerto associou-se à necessidade de hemodiálise no pós-operatório (OR 1,25) e à mortalidade em um ano (OR 1,10). A necessidade de realização de hemodiálise foi fortemente associada à mortalidade em 30 dias e um ano após o TH (OR 19,78 e 45,45 respectivamente).

Conclusão: elevados níveis de STNF-R1 24 horas após o TH são preditores independentes de disfunção renal pós-operatória e mortalidade em um ano após o TH. A necessidade de hemodiálise no primeiro mês após o TH é um preditor de mortalidade em 30 dias e um ano.

Palavras-chave: Fator de necrose tumoral. Receptor solúvel. Mortalidade. Disfunção renal. Transplante hepático.

ABSTRACT

Background: several risk factors influence survival after liver transplantation (LT). The primary aim of this study was to determine the value of perioperative soluble Tumor Necrosis Factor Receptors (sTNF-R) in predicting renal dysfunction or mortality after LT. Some researches have shown the relationship between sTNFR1 and sTNFR2 with worse clinical liver disease outcome, but there is no data showing association between sTNF-R and outcome after LT. We believe that the knowledge of immune stimulation level with perioperative measure of sTNF-R may predict worse outcome following LT. **Methods.** Data were collected prospectively from 122 patients submitted to cadaveric orthotopic LT from September 2008 to December 2011. The blood samples were collected in 7 different perioperative times (between anesthesia induction and surgery incision – T1; before portal vein clamp – T2; 5 minutes before graft reperfusion –T3; 15 minutes after graft reperfusion – T4; 2 hours after graft reperfusion – T5; 8 hours after graft reperfusion – T6 and 24 hours after graft reperfusion – T7) and analyzed by *Enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) method. The statistical analysis included a screening univariate analysis followed by a stepwise logistic regression. The predictive value of significant variables was assessed by means of the receiver-operator characteristic (ROC) curve. **Results.** One month and 1 year LT survival was 91% and 81%, respectively. Postoperative renal dysfunction incidence was 17%. Each 1000 pg/ml sTNF-R1 increase after 24h of graft perfusion is associated to postoperative renal replacement therapy (RRT) (OR 1.25) and 1 year mortality (OR 1.1). RRT was strongly associated to 30 days and 1-year LT mortality, OR 19,78 and 45,45, respectively. **Conclusion.** Higher sTNF-R1 levels 24 hours after graft perfusion are independent predictors of RRT and 1-year mortality after. RRT is a predictor of 30 days and 1 year mortality after LT.

Key words: Tumor Necrosis Factor (TNF). Soluble receptors. Mortality. Renal dysfunction. Liver transplantation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura

FIGURA 1 - Fluxograma de alocação dos pacientes na pesquisa..... 32

Gráficos

GRÁFICO 1 - Evolução dos valores de STNF-R1 no perioperatório do TH. 36

GRÁFICO 2 - Evolução dos valores de STNF-R2 no perioperatório do TH. 37

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1 - Dados demográficos, laboratoriais e cirúrgicos contínuos dos 122 pacientes submetidos a TH..... | 33 |
| TABELA 2 - Dados demográficos e laboratoriais categóricos dos 122 pacientes submetidos a TH..... | 34 |
| TABELA 3 - Valores de STNF-R1 e STNF-R2 em 122 pacientes submetidos ao TH..... | 35 |
| TABELA 4 - Comparação entre variáveis perioperatórias categóricas dos pacientes submetidos a TH e óbito em 30 dias..... | 38 |
| TABELA 5 - Comparação entre variáveis perioperatórias contínuas dos pacientes submetidos a TH e óbito em 30 dias..... | 39 |
| TABELA 6 - Comparação entre os níveis de STNF-R1 e STNF-R2 em 7 momentos do perioperatório e óbito em 30 dias | 40 |
| TABELA 7 - Modelo de regressão logística final para pacientes submetidos a TH com óbito em 30 dias..... | 40 |
| TABELA 8 - Comparação entre variáveis perioperatórias categóricas dos pacientes submetidos a TH e óbito em um ano..... | 41 |
| TABELA 9 - Comparação entre variáveis perioperatórias contínuas dos pacientes submetidos a TH e óbito em um ano..... | 42 |
| TABELA 10 - Comparação entre os níveis de STNF-R1 e STNF-R2 em 7 momentos do perioperatório e óbito em um ano..... | 43 |
| TABELA 11 - Modelo de regressão logística final para pacientes submetidos a TH com óbito em um ano | 44 |
| TABELA 12 - Comparação entre variáveis perioperatórias categóricas dos pacientes submetidos a TH e disfunção renal pós-operatória..... | 45 |
| TABELA 13 - Comparação entre variáveis perioperatórias contínuas dos pacientes submetidos a TH e disfunção renal pós-operatória..... | 46 |
| TABELA 14 - Comparação entre os níveis de STNF-R1 e STNF-R2 em 7 momentos do perioperatório e disfunção renal pós- | |

| | |
|---|----|
| operatória..... | 47 |
| TABELA 15 - Modelo de regressão logística final para pacientes submetidos a TH com disfunção renal pós-operatória..... | 47 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------------------------|---|
| ALT | Alanina Aminotransferase |
| AST | Aspartato Aminotransferase |
| BT | Bilirrubina Total |
| CNPq | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CTI | Centro de Tratamento Intensivo |
| DP | Desvio-padrão |
| ELISA | <i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FAPEMIG | Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| H ₂ SO ₄ | Ácido Sulfúrico |
| HC | Hospital das Clínicas |
| IAG | Instituto Alfa de Gastroenterologia |
| IC | Intervalo de confiança |
| IGL1 | Instituto Georges Lopez 1 |
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| LIR | Lesão de isquemia e reperfusão |
| M | Mol |
| Máx | Máximo |
| MELD | <i>Model for End-Stage Liver Disease</i> |
| Mín | Mínimo |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| MS | Ministério da Saúde |
| NGAL | <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> |
| nM | nanômetro |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PAM | Pressão arterial média |
| PBS | <i>Phosphate Buffered Saline</i> |
| ROC | <i>Receiver operator characteristic</i> |

| | |
|---------|--|
| rpm | Rotações por minuto |
| SPSS | <i>Statistical Package for Social Sciences</i> |
| STNF-R1 | Receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral |
| STNF-R2 | Receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |
| TH | Transplante hepático |
| TNF | Fator de necrose tumoral |
| TNF-R1 | Receptor 1 do fator de necrose tumoral |
| TNF-R2 | Receptor 2 do fator de necrose tumoral |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| UW | Universidade de Wisconsin |

SUMÁRIO¹

| | |
|--|----|
| 1- INTRODUÇÃO..... | 17 |
| 2- OBJETIVOS..... | 19 |
| 2.1 Objetivo principal..... | 19 |
| 2.2 Objetivos secundários..... | 19 |
| 3- REVISÃO DA LITERATURA..... | 20 |
| 3.1 Citocinas..... | 20 |
| 3.2 Fator de necrose tumoral (TNF)..... | 21 |
| 3.3 Receptor solúvel do fator de necrose tumoral (STNF-R)..... | 22 |
| 3.4 Biomarcadores..... | 23 |
| 4- MÉTODO..... | 26 |
| 4.1 Cálculo do tamanho amostral..... | 26 |
| 4.2 Critérios de inclusão..... | 27 |
| 4.3 Critérios de exclusão..... | 27 |
| 4.4 Coleta de amostras de sangue..... | 27 |
| 4.5 Ensaios laboratoriais: dosagens de citocinas..... | 28 |
| 4.6 Acompanhamento pós-operatório..... | 29 |
| 4.7 Variáveis para análise..... | 29 |
| 4.8 Análise estatística..... | 30 |
| 5- RESULTADOS..... | 32 |
| 6- DISCUSSÃO..... | 49 |
| 7- CONCLUSÕES..... | 59 |

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. Foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011 e as referências pela normatização Vancouver.

| | |
|----------------------------|----|
| 8- REFERÊNCIAS..... | 60 |
| 9- ANEXOS E APÊNDICES..... | 69 |

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é considerado a única forma de tratamento definitivo para a doença hepática terminal. Anualmente são realizados mais de 1.500 transplantes de fígado no Brasil⁽¹⁾ e 6.000 nos Estados Unidos da América (EUA)⁽²⁾.

Diversas doenças hepáticas crônicas e agudas podem ser tratadas com o TH. Ele geralmente está indicado quando a disfunção hepática evolui a ponto de a expectativa de vida ser inferior a um ano. As taxas de sobrevida em um e cinco anos variam de 81% a 90% e 70% a 76%, respectivamente, sendo a qualidade de vida a longo prazo excelente⁽³⁻⁵⁾. No Brasil, essas taxas variam de 72% a 81% e 63% a 76% em um e cinco anos, respectivamente⁽⁴⁾.

Apesar do grande avanço e melhoria dos resultados cirúrgicos desde o primeiro transplante em 1963, por Starzl⁽⁶⁾, o TH ainda apresenta expressiva morbidez, uma vez que se trata de cirurgia complexa em pacientes com acometimento orgânico multissistêmico e pequena reserva funcional⁽⁷⁾. A maioria das complicações ocorre precocemente. Entre as complicações imediatas relacionadas à cirurgia estão distúrbios de coagulação, hemorragia, disfunção renal, infecção, não funcionamento do enxerto, resposta inflamatória sistêmica e trombozes arterial e venosa. Existe alto grau de variabilidade individual na magnitude da resposta inflamatória ao trauma, com consequentes diferenças nas evoluções clínicas pós-operatórias dos pacientes⁽⁸⁾. As razões para tal fato ainda não foram elucidadas. Acredita-se que o perfil inflamatório individual pode contribuir para essa diferença nas respostas. Alguns estudos mostram associação entre o padrão de citocinas circulantes no pré, per e pós-operatório de pacientes submetidos a TH e a ocorrência de eventos clínicos após o transplante, como não função ou disfunção primária do enxerto⁽⁹⁾, rejeição celular aguda^(8, 10), infecção^(10, 11), insuficiência renal^(9, 12) e injúria pulmonar⁽¹²⁾.

Ainda existe grande disparidade entre a demanda e a oferta de órgãos para o TH. Em 1998, o Ministério da Saúde (MS) adotou o critério cronológico para alocação dos enxertos. Com essa medida, a mortalidade em lista de espera, que naquela oportunidade já atingia 40%, passou a ter crescimento expressivo,

condenando a óbito inúmeros pacientes portadores de doença hepática em fase avançada. Seguindo o que já havia sido feito com sucesso nos EUA, em 2006 o MS adotou o *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) para alocação de órgãos. Com a adoção do MELD houve redução na mortalidade em fila de espera e no tempo para a realização do TH⁽¹³⁾, porém aumento da gravidade nos pacientes transplantados.

A realização de TH em pacientes mais graves está associada a aumento do risco de complicações no pós-operatório. A identificação precoce de pacientes sob alto risco de má evolução após o TH é um grande desafio e representa estratégia fundamental para a abordagem individualizada. Apesar de importante ferramenta para alocação na fila do TH, o MELD possui baixa capacidade para predição de complicações e óbito após o TH^(13, 14).

Atualmente, o fator de necrose tumoral (TNF) é reconhecido como uma das mais importantes citocinas inflamatórias com atividades pleiotrópicas em diversos órgãos e tipos celulares, particularmente no endotélio e no sistema imune⁽¹⁵⁾. O TNF se liga a dois receptores: o receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral (STNF-R1) e o receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral (STNF-R2). Esses receptores apresentam diferentes cinéticas para seus ligantes e medeiam diferentes efeitos⁽¹⁵⁾.

Alguns estudos têm demonstrado a relação de STNF-R1 e STNF-R2 em pacientes hepatopatas com pior evolução clínica, porém não há relatos de correlação de medida desses marcadores no perioperatório e prognóstico após o TH⁽¹⁶⁻²¹⁾. Acredita-se que o conhecimento do grau de ativação imune a partir da dosagem perioperatória dos receptores solúveis do TNF possa auxiliar na predição de pior evolução após o TH.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

O objetivo primário desta pesquisa foi verificar a capacidade dos receptores solúveis do TNF de prever disfunção renal em 30 dias ou óbito em 30 dias e um ano após o TH.

2.2 Objetivos secundários

Identificar se existe associação entre variáveis clínicas e laboratoriais do receptor do enxerto (APÊNDICE A) com disfunção renal pós-operatória em 30 dias e mortalidade em 30 dias e um ano após o TH.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Citocinas

O termo “citocinas” foi inicialmente proposto na década de 1970 e compreende elevado número de glicoproteínas envolvidas na sinalização entre as células. As citocinas são classificadas, convencionalmente, em uma das seis famílias a seguir: interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral, interferons, fatores estimulantes de colônias, fatores de crescimento e quimiocinas⁽²²⁾. Existem outras classificações que diferem em seus objetivos. Pode ser preferível distingui-las em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Alternativamente, pode ser desejável identificá-las de acordo com sua principal função, tais como as quimioatrativas (quimiocinas). Muitas dessas classificações são arbitrárias já que a mesma citocina pode agir em diferentes células-alvo.

As citocinas, pequenos sinalizadores celulares, agem em receptores de membranas específicos. Os leucócitos e o endotélio são seus principais produtores, assim como os fibroblastos, células musculares lisas, astrócitos, células endometriais e epiteliais. As citocinas estão intimamente envolvidas na resposta imune e inflamação. Toda resposta inflamatória terá em comum a produção de citocinas que agem como mensageiros intercelulares de forma a estimular ou inibir o processo⁽²³⁾. Muitas citocinas agem localmente, em concentrações extremamente baixas, na intimidade do sítio de sua produção e, sob condições fisiológicas, são praticamente indetectáveis. Em baixos níveis parecem ser essenciais para o funcionamento dos sistemas de defesa e de reparo sistêmico do ser humano. Sob condições de estresse (grande trauma, sepse, choque, operações), algumas citocinas parecem agir modulando várias funções celulares à distância⁽²⁴⁾.

As citocinas podem agir também como mensageiros secundários e induzir a síntese e expressão de moléculas de adesão específicas nas células endoteliais e leucócitos e promover a ligação e transmigração de leucócitos.

Atualmente conhecem-se mais de 20 tipos de citocinas. Algumas pró-inflamatórias (IL-1beta, IL-6, IL-18, TNF- α , interferon gama), outras apresentando efeito quimioatrativo (IL-8, IL-12) e outras com papel anti-inflamatório (IL-4, IL-10, IL-13, IL-1ra)⁽²⁵⁾.

Algumas propriedades são comuns a todas as citocinas: o processo de produção é curto e autolimitado (não há estoques); pleiotropismo (ação em diferentes células alvo); redundância (várias citocinas com o mesmo efeito funcional); estimulação ou inibição da produção de outras citocinas; possuem ação autócrina (local), parácrina (nas proximidades) e endócrina (à distância); ligam-se a receptores específicos⁽²⁵⁾.

3.2 Fator de necrose tumoral (TNF)

O TNF era um fator desconhecido, que fora assim chamado devido à sua capacidade de diminuir tumores em animais infectados com o bacilo de Calmette-Guérin⁽²⁶⁾. Foi isolado em 1984 e, desde então, é conhecido como citocina pleiotrópica, produzida primariamente por macrófagos. Seu papel primário é de regulação de células imunes, mas está envolvido também em inúmeras condições inflamatórias como artrite reumatoide, choque séptico, asma, hemorragia, sepse, febre, caquexia e pós-operatório. Atualmente o TNF- α é reconhecido como uma das mais importantes citocinas inflamatórias com atividades pleiotrópicas em diversos órgãos e tipos celulares, particularmente no endotélio e no sistema imune⁽¹⁵⁾.

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória envolvida nas respostas agudas e crônicas de infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitológicas. Sua grande gama de efeitos inclui necrose hemorrágica de células transplantadas, crescimento e proliferação celular, citotoxicidade, inflamação, imunorregulação e importante papel no choque^(17, 27). O TNF- α é produzido primariamente por macrófagos ativados durante a reação inflamatória. Sua bioatividade se dá a partir da ligação a receptores específicos: receptor de fator de necrose tumoral 1 (TNF-R1) e receptor de fator de necrose tumoral 2 (TNF-R2), que se diferem em peso molecular, localização e função⁽²⁸⁾.

Elevados níveis de TNF- α estão associados à doença hepática aguda e crônica, sendo considerado um preditor de mortalidade na cirrose hepática^(18, 29, 30). O aumento dos níveis plasmáticos de TNF- α correlaciona-se com a gravidade da progressão da hepatite alcoólica^(31, 32) e doença hepática gordurosa não alcoólica^(33, 34). A cirrose hepática leva a exagerada expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias, resultando em desarranjo de toda a resposta inflamatória. Alguns

autores mostraram elevação de TNF- α , IL-6 e IL-10, não encontrando relação com desfecho após o TH^(35, 36). Zeni *et al.* concluíram que altos níveis de TNF- α são fatores de risco para disfunção renal e mortalidade em pacientes com peritonite bacteriana espontânea⁽³⁷⁾. A medida do TNF- α é difícil por conta de ser molécula complexa, com numerosos fatores que obscurecem sua aferição como meia-vida de poucos minutos e grande variação dos níveis plasmáticos.

3.3 Receptor solúvel do fator de necrose tumoral (STNF-R)

A interação entre TNF- α e seus receptores é complexa. O TNF- α pode agir como citocina secretada ou como molécula que se liga a membranas. Ele interage com dois receptores celulares específicos: TNF-R1 com peso molecular de 55-60 Kilodaltons e o TNF-R2, com peso de 75-80 Kilodaltons. Ambos os receptores liberam sua parte extracelular como receptor solúvel (STNF-R) na circulação periférica. O TNF-R1 tem distribuição generalizada, enquanto o TNF-R2 está restrito às células do sistema hematopoiético⁽²⁸⁾.

Esses receptores podem sofrer clivagem proteolítica, tornando-se solúveis e ligando-se ao TNF- α circulante. Os STNF-R1 e STNF-R2 são liberados por neutrófilos ativados, células mononucleares e fibroblastos em resposta a diferentes substâncias, como produtos bacterianos e virais, além de diversas citocinas (IL-10, IL-12, IL-6), incluindo TNF- α . Uma vez que os receptores solúveis possuem estrutura mais simples, mais estabilidade e mais longa meia-vida (24 horas) que o TNF- α circulante, são considerados melhores marcadores de atividade inflamatória⁽¹⁵⁾.

Efeitos inflamatórios são mediados pelo STNF-R1, enquanto os imunoestimulatórios têm como intermediário o STNF-R2. Além disso, o STNF-R2 tem função acessória, convertendo-se em STNF-R1. A concentração do STNF-R1 em indivíduos saudáveis é de 700 \pm 200 pg/mL, enquanto a do STNF-R2 é de 2.200 \pm 400 pg/mL⁽³⁸⁾. Ambos os receptores estão muito elevados na sepse por Gram-negativos e infecções não bacterianas, como malária, podendo chegar a 20.000 pg/mL⁽¹⁵⁾. Elevação menos intensa pode ocorrer em neoplasias, infecções virais e doenças autoimunes⁽¹⁵⁾.

Os níveis circulantes de STNF-R, sobretudo o STNF-R1, são marcadores

estáveis e confiáveis da atividade do sistema TNF⁽³⁹⁾. Algumas evidências comprovam que são marcadores de resposta inflamatória mais constantes e a medida de sua concentração reflete de forma confiável a produção do TNF- α ^(40, 41).

De-Beaux *et al.* dosaram os níveis plasmáticos de TNF- α , IL-6, STNF-R1 e STNF-R2 na pancreatite aguda e concluíram que os RSTNFs são bons preditores de falência orgânica⁽⁴²⁾.

3.4 Biomarcadores

O aumento da oferta de biomarcadores levou à melhora no tratamento e aumento de sobrevida em diversas doenças. Para um marcador biológico ser considerado útil, deve apresentar alta acurácia em diferentes populações, ser capaz de prever prognóstico, reprodutível, pouco invasivo e de baixo custo. As propriedades de um biomarcador ideal⁽⁴³⁾ foram definidas como:

- a) Deve ser gerado pelas células lesadas e exibir especificidade pelo órgão em questão.
- b) A concentração plasmática deve ser proporcional à extensão da lesão.
- c) Deve ser produzido precocemente após a lesão, enquanto essa lesão ainda é potencialmente reversível.
- d) Sua concentração deve diminuir rapidamente após o insulto para que possa ser utilizado como ferramenta de monitorização terapêutica.
- e) Deve ser de fácil e rápida detecção.

Os biomarcadores clássicos da função hepática (aminotransferases, bilirrubinas, gama GT, fosfatase alcalina) ainda são utilizados no pós-operatório de TH. Porém a interpretação correta desses biomarcadores é difícil, uma vez que são pouco específicos e maus preditores de evolução no pós-operatório⁽⁴⁴⁾.

Apesar de Brenner *et al.*⁽⁴⁵⁾ terem concluído que o TNF e a IL-6 são incapazes de prever complicações no primeiro mês após o TH, Santiago *et al.*⁽³⁶⁾ demonstraram que o aumento das concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF se associaram a complicações pós-operatórias.

Em algumas pesquisas a IL-6 está intimamente relacionada a episódios de

rejeição e infecção no TH. No estudo de Hamilton *et al.*⁽⁸⁾, o grupo de pacientes com complicações infecciosas e menor sobrevida apresentaram níveis elevados de IL-6 no pós-operatório do TH. Medidas seriadas de TNF em pacientes submetidos a TH também revelaram associação com eventos clínicos pós-operatórios. A elevação dos níveis de TNF no intraoperatório está associada à ocorrência de rejeição celular aguda⁽¹¹⁾. Steininger *et al.*⁽⁹⁾ observaram níveis de TNF dosados na veia hepática e na veia porta, significativamente mais altos nos pacientes que evoluíram com disfunção ou não funcionamento primário do enxerto. Em outro estudo⁽⁴⁶⁾, níveis elevados de laminina e E-selectina, dosados no intraoperatório do TH, foram preditivos de desenvolvimento de rejeição celular aguda. Wen *et al.*⁽¹²⁾ apuraram elevados níveis de TNF, IL-6 e IL-8, dosados após a reperfusão hepática, nos pacientes que evoluíram com injúria pulmonar.

Grunhage *et al.*⁽¹⁸⁾ mostraram que o STNF-R2 é preditor independente de mortalidade em 24 meses na doença hepática avançada. Em outro estudo, o STNF-R2 urinário no 30º dia pós-operatório de transplante renal se associou negativamente à função do enxerto no 300º dia após a cirurgia⁽⁴⁷⁾. Nosso grupo correlacionou os níveis pré-operatórios de STNF-R1 e má evolução após cirurgia cardíaca, concluindo que os níveis de STNF-R1 foram significativamente maiores nos pacientes que apresentaram má evolução (1.322 pg/mL vs 748 pg/mL, $p=0,009$) ou que evoluíram para óbito (1.556 pg/mL vs 759 pg/mL, $p=0,029$) após cirurgia cardíaca⁽⁴⁸⁾. Kaufmann *et al.*⁽⁴⁹⁾ ressaltaram que o STNF-R1 dosado nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar correlaciona-se com o prognóstico de falência múltipla de órgãos na pancreatite aguda. Rauchhaus *et al.*⁽⁵⁰⁾ concluíram que o STNF-R1 é a citocina mais importante para prever prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Valgimigli *et al.*⁽⁵¹⁾ observaram que, entre vários marcadores inflamatórios, o STNF-R1 foi o único preditor independente de óbito e insuficiência cardíaca nos pacientes com infarto do miocárdio.

Diversas pesquisas⁽¹⁶⁻²¹⁾ têm demonstrado a relação de STNF-R1 e STNF-R2 em pacientes hepatopatas com pior evolução clínica, porém não há relatos de correlação de medida desses marcadores no perioperatório e prognóstico após o TH.

Para Sirota *et al.*, IL-6, IL-8, IL-18, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) urinários e IL-8 plasmático, dosados nas primeiras 24h do TH, são bons preditores de disfunção renal pós-operatória⁽⁵²⁾.

A utilização de biomarcadores para o TH tem como objetivo identificar pacientes com alto risco de óbito ou complicações e oferecer oportunidades de intervenções precoces que melhoram a sobrevida dessa população.

4 MÉTODO

Trata-se de estudo prospectivo realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Foram estudados 122 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos submetidos ao TH com doador cadáver, no período entre setembro de 2008 e dezembro de 2011.

A avaliação pré-operatória foi realizada no ambulatório Bias Fortes, do HC-UFMG, de acordo com o protocolo específico da instituição (ANEXO A). Nesse momento era oferecido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aos pacientes elegíveis para a pesquisa (APÊNDICE B).

A técnica anestésica e cirúrgica foi padronizada para todos os pacientes e o TH realizado por única equipe, de acordo com o protocolo da instituição (ANEXOS B e C). O esquema de imunossupressão utilizado foi o mesmo para todos os pacientes (ANEXO D).

Esta pesquisa faz parte de projeto que avalia a resposta inflamatória em pacientes submetidos ao TH, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer nº - 0244.0.203.000-08) (ANEXO E) e contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) (ANEXO F).

4.1 Cálculo do tamanho amostral

O número de pacientes incluídos nesta investigação foi baseado no estudo de Gelape *et al.*⁽⁴⁸⁾ no qual os níveis pré-operatórios de STNF-R1 foram significativamente mais altos nos pacientes que evoluíram a óbito após cirurgia cardíaca (1.556 pg/mL vs 759 pg/mL, $p=0,029$). A partir desses resultados, considerando-se nível de significância de 5% e poder de 90%, seria necessário o mínimo de nove pacientes em cada grupo. Sabendo-se que a mortalidade em 30 dias no TH é de cerca de 10%, estimou-se a amostra necessária de 90 pacientes.

4.2 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos.
- Realização de TH com doador cadáver.
- Assinatura no TCLE.

4.3 Critérios de exclusão

- Retransplante ou hepatectomia prévia.
- Instabilidade hemodinâmica pré-operatória - necessidade de infusão de aminas vasopressoras para manutenção de pressão arterial média (PAM) > 60 mmHg.
- Insuficiência hepática aguda.
- Necessidade de realização de hemodiálise na semana que antecedeu o TH.
- Outra operação realizada concomitantemente ao TH.
- Transplante intervivos.

4.4 Coleta de amostras de sangue

As amostras de sangue foram colhidas em sete momentos do perioperatório, assim distribuídos: período entre indução anestésica e incisão cirúrgica (T1), imediatamente antes da clampagem da veia porta (T2), cinco minutos antes da perfusão do enxerto (T3), 15 minutos (T4), duas (T5), oito (T6) e 24 horas após a reperfusão (T7). Em cada amostra foram colhidos 2 mL de sangue a partir do acesso arterial, com exceção do sangue da veia porta, que foi colhido pelo cirurgião do transplante durante a cirurgia, imediatamente antes da clampagem da mesma (T2). Todas as amostras foram identificadas, armazenadas em tubo estéril contendo heparina (Becton & Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) e centrifugadas a 3.000 rotações por minuto (rpm) por 10 minutos a 4°C.

A seguir, o plasma foi armazenado a -80°C . Todas as amostras foram analisadas na mesma data, em temperatura ambiente, pelo método *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) tipo sanduíche (R&D Systems, NJ, USA), no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. As dosagens do STNF-R1 e STNF-R2 foram realizadas após um ano de acompanhamento do último paciente.

4.5 Ensaio laboratoriais: dosagens de citocinas

As concentrações dos marcadores inflamatórios foram mensuradas pela técnica ELISA sanduíche. A cada poço da placa de ELISA foram adicionados $100\ \mu\text{L}$ de solução contendo anticorpo monoclonal contra o marcador inflamatório que se pretendia mensurar diluído em tampão fosfato - *phosphate buffered saline* (PBS). As placas foram incubadas por pelo menos 12 horas a 4°C . Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por lavagem em PBS-*Tween*. Em seguida, as placas foram bloqueadas com $200\ \mu\text{L}$ /poço de uma solução contendo PBS-albumina bovina 1% durante 2 horas à temperatura ambiente. Após nova lavagem das placas, em cada poço foram adicionados $100\ \mu\text{L}$ da amostra ou padrão.

Para a avaliação dos STNF-R1 e STNF-R2, as amostras foram diluídas em uma proporção de 1:10 em PBS-albumina bovina 0,1%.

Após lavagem, anticorpos conjugados com biotina e diluídos em PBS-albumina bovina 0,1% foram adicionados, sendo as placas incubadas por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após lavagem, estreptoavidina conjugada com peroxidase foi acrescentada nas placas, incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem, o cromógeno 0-fenileno-diamina foi aplicado às placas, incubadas na ausência de luz. A reação foi interrompida com ácido sulfúrico (H_2SO_4) a 1 mol (M). A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA utilizando-se o comprimento de onda de 490 nm (SOFTmaxPro – versão 2.2.1).

4.6 Acompanhamento pós-operatório

Os pacientes foram acompanhados diariamente no pós-operatório até a alta hospitalar ou óbito. Após a alta hospitalar, foram acompanhados pelo período de um ano no ambulatório Bias Fortes do HC da UFMG. Os desfechos desfavoráveis registrados foram disfunção renal pós-operatória (definida como a necessidade de realização de hemodiálise no primeiro mês após o TH) e óbito em 30 dias e um ano. Os pacientes que evoluíram a óbito em até 48 horas de pós-operatório foram excluídos da análise de disfunção renal, por haver pouco tempo para o desenvolvimento dessa complicação.

4.7 Variáveis para análise

Foram definidos como variáveis explicativas:

- a) STNF-R1 em sete diferentes momentos.
- b) STNF-R2 em sete diferentes momentos.
- c) Idade.
- d) Gênero.
- e) Índice de massa corpórea (IMC), sendo definido como obesidade o valor superior ou igual a 30 kg/m².
- f) MELD.
- g) Níveis de hemoglobina pré-operatória.
- h) Níveis de plaqueta pré-operatória.
- i) Níveis de sódio pré-operatório.
- j) Função renal pré-operatória, definida como normal o *clearance* de creatinina pré-operatório superior a 70 mL/min, calculado pela equação de *Cockcroft-Gault*⁽⁵³⁾.
- k) Doença hepática.
- l) Existência de hepatocarcinoma.
- m) Solução de conservação do enxerto.
- n) Realização de anastomose portocava temporária.
- o) Tempo de isquemia fria (minutos).

- p) Tempo de fase anepática (minutos).
- q) Duração da operação (minutos).
- r) Transfusão de hemocomponentes no intraoperatório.
- s) Valor máximo de alanina aminotransferase (ALT) nas primeiras 24h do término do TH.
- t) Valor máximo de aspartato aminotransferase (AST) nas primeiras 24h do término do TH.
- u) Valor máximo de lactato nas primeiras 24h do término do TH.
- v) Valor máximo de bilirrubina total (BT) nas primeiras 24h do término do TH.
- w) Tempo de permanência no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) (dias).
- x) Tempo de internação hospitalar (dias).
- y) Infecção comprovada por cultura.

Essas variáveis explicativas foram correlacionadas com as variáveis-desfecho:

1. Óbito em 30 dias.
2. Óbito em um ano.
3. Insuficiência renal pós-operatória, definida como necessidade de realização de hemodiálise em 30 dias após o TH.

4.8 Análise estatística

Nas análises descritivas foram apresentadas medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo) para as variáveis contínuas e valores de frequências e porcentagens para as variáveis categóricas.

Para todas as variáveis contínuas aplicou-se o teste de normalidade Shapiro Wilk para decidir-se por testes paramétricos ou não paramétricos na análise desses dados. Para a verificação de associação entre essas variáveis contínuas com as variáveis respostas, aplicou-se o teste de comparação de médias “t-Student” quando as variáveis explicativas possuíam distribuição normal gaussiana (caso paramétrico). Quando as variáveis não possuíam distribuição normal gaussiana (caso não paramétrico), aplicou-se o teste de comparação de medianas Mann Whitney. Em testes de associação de variáveis categóricas com as variáveis

respostas aplicou-se o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para a análise multivariada foram ajustados modelos de regressão logística binária.

O nível de significância de referência nas análises univariadas foi de 0,20. Dessa forma, todas as variáveis explicativas que apresentaram p-valor inferior a 0,20 na análise univariada foram incluídas no modelo inicial da análise multivariada. Em seguida, foram retiradas, uma a uma, as variáveis explicativas que apresentaram maior p-valor, até que restassem apenas aquelas com significância estatística, que na análise multivariada foi determinada como p-valor $<0,05$. A adequação do modelo de regressão logística final foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

Os valores preditivos das variáveis significativas na análise multivariada foram avaliados por meio da curva *receiver operator characteristic* (ROC), considerando-se a necessidade de realização de hemodiálise no pós-operatório e óbito. Foi escolhido o ponto de corte no qual se obtinha mais acuidade, definida como razão entre os verdadeiros positivos e negativos sobre o total de pacientes, calculando-se a sensibilidade, especificidade e valores preditivos do aumento da variável na predição de disfunção renal pós-operatória e/ou óbito.

Foram utilizados nas análises o *software* R (AT&T, NJ, USA) e o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 18 (SPSS Inc., IL, USA).

5 RESULTADOS

Durante o período entre setembro de 2008 e dezembro de 2011 foram realizados 218 THs na instituição, sendo que 122 pacientes se enquadraram nos critérios de inclusão. Os motivos que levaram à não inclusão de 96 pacientes estão representados na FIG. 1.

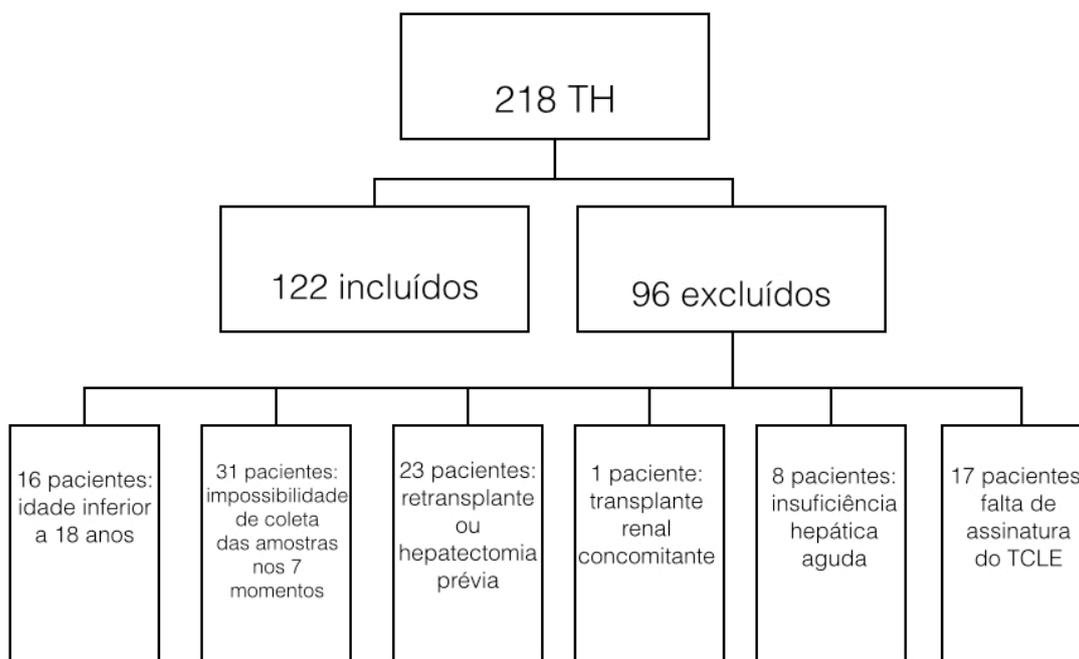


FIGURA 1 - Fluxograma de alocação dos pacientes na pesquisa

Os dados demográficos, laboratoriais e cirúrgicos estão apresentados nas TAB. 1 e 2.

TABELA 1 - Dados demográficos, laboratoriais e cirúrgicos contínuos dos 122 pacientes submetidos a TH

| Variável(n=122) | Média (±DP) | Mediana (Mín-Máx) |
|--|--------------------|--------------------------|
| Idade (anos) | 51,5 (±11,5) | 53,0(18,0-71,0) |
| Peso (kg) | 73,7 (±16,2) | 73,0(43,0-133,5) |
| Estatura (metros) | 1,7 (±0,1) | 1,7(1,4-1,9) |
| IMC (kg/m ²) | 26,1 (±4,8) | 26,0(16,0-46,0) |
| Hemoglobina (g/dL) | 11,6(±2,3) | 11,6(5,5-16,2) |
| Plaquetas (x10 ³ /mm ³) | 89,7(±56,7) | 74,0(23,0-331,0) |
| Sódio (mEq/L) | 136,8(±4,8) | 137,0(112,0-150,0) |
| MELD | 18,1(±5,7) | 18,0(6,0-41,0) |
| Tempo de isquemia fria (min) | 547,5(+144,7) | 533,0(255,0-832,0) |
| Tempo de fase anepática (min) | 119,3(±41,3) | 117,0(30,0-295,0) |
| Duração da operação (min) | 362,1(±74,8) | 357,0(180,0-605,0) |
| Transfusão de hemácias (mL) | 1057,4(±1069,7) | 600,0(0,0-4800,0) |
| Transfusão de plasma (mL) | 259,0(±487,0) | 0,0(0,0-2400,0) |
| Transfusão de plaquetas (unid.) | 4,7(±5,5) | 4,0(0,0-23,0) |
| Transfusão de crioprecitados (unid) | 1,4(±3,7) | 0,0(0,0-15,0) |
| ALT (U/L) | 1.027,1(+1.485,4) | 601,0(38,0 -10.089,0) |
| AST (U/L) | 2.111,7(+4030,2) | 1001,0(50,0 - 31.645,0) |
| BT (mg/dL) | 3,6(+2,9) | 3,0(0,4-21,1) |
| Lactato (mg/dL) | 3,5(+2,9) | 2,5(0,9-16,9) |
| Tempo de CTI (dias) | 5,9(±7,9) | 4,0(1,0-61,0) |
| Tempo de Internação (dias) | 26,0(±18,7) | 20,0(7,0-86,0) |

IMC: Índice de Massa Corpórea; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BT: bilirrubina total; CTI: Centro de Terapia Intensiva.

DP: desvio-padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo.

TABELA 2 - Dados demográficos e laboratoriais categóricos dos 122 pacientes submetidos a TH

| Variável (n=122) | N (%) |
|--|-----------|
| Gênero (Masculino) | 84 (68,9) |
| Hepatocarcinoma | 26(21,3) |
| Etiologia da cirrose | - |
| Autoimune | 7(5,7) |
| Etílica | 38(31,2) |
| Parenquimatosa | 27(22,1) |
| Biliar | 12(9,8) |
| Viral | 38(31,2) |
| Obesidade (IMC \geq 30 kg/m ²) | 4(3,3) |
| MELD categorizado: | - |
| \leq 10 | 10(8,2) |
| Entre 11 e 18 | 60(49,2) |
| Entre 19 e 24 | 41(33,6) |
| \geq 25 | 11(9,0) |
| Causa do óbito - 1 ano | - |
| Infecciosa | 13(56,5) |
| Cirúrgica | 5(21,7) |
| Cardiovascular | 3(13,0) |
| Outras | 2(8,7) |

Parenquimatosa (criptogênica, deficiência de Alfa 1 antitripsina, doença de Wilson, amiloidose portuguesa, hemocromatose); biliar (cirrose biliar primária, doença de Caroli, adenoma de ductos biliares, colangite esclerosante primária); viral (vírus hepatite B, vírus hepatite C).

Infecciosa (choque séptico, sepse pulmonar, sepse abdominal); cardiovascular (choque cardiogênico, instabilidade após hemodiálise); cirúrgica (choque hemorrágico, falência aguda do enxerto, hipoperfusão do enxerto); outras (cetoacidose diabética, choque distributivo).

IMC: índice de massa corpórea; MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

Foram submetidos dois pacientes (2%) à técnica cirúrgica "clássica" de clampagem total da veia cava e 120 pacientes (98%) à técnica cirúrgica *piggyback*. Destes, a anastomose portocava foi realizada em 20 (17%) dos pacientes.

Foram excluídos da análise de disfunção renal pós-operatória cinco pacientes (4%), por terem evoluído a óbito nas primeiras 48 horas após o término do TH. A incidência de disfunção renal nos 30 dias de pós-operatório foi de 17% (21 pacientes). A mortalidade em 30 dias foi de 9% (11 pacientes), enquanto a de um ano foi de 19% (23 pacientes). Entre os pacientes que evoluíram a óbito, em 22% a causa era cirúrgica (choque hemorrágico, falência aguda do enxerto, hipoperfusão do enxerto), em 56% infecciosa (choque séptico, sepse pulmonar, sepse abdominal), em 13% cardiovascular (choque cardiogênico, instabilidade após hemodiálise) e em 9% outras causas (cetoacidose diabética, choque distributivo).

A TAB. 3 mostra a evolução dos valores de STNF-R1 e STNF-R2 nos sete momentos de aferição.

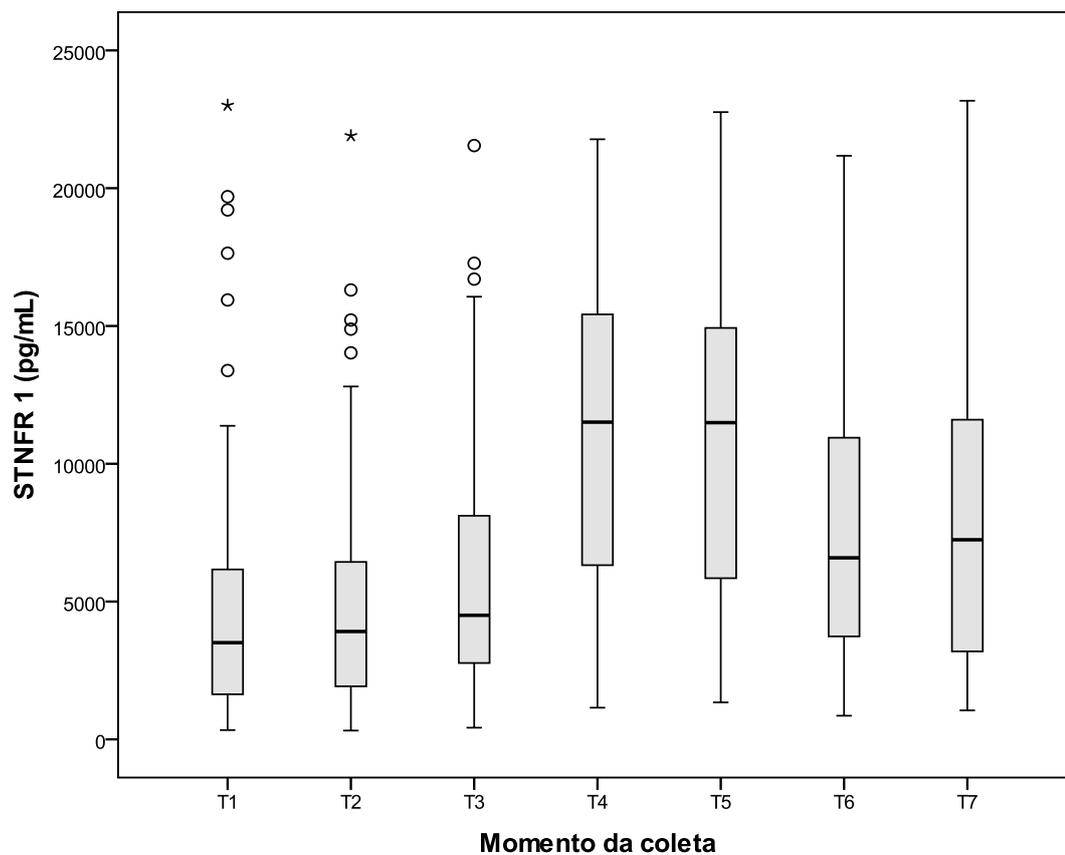
TABELA 3 - Valores de STNF-R1 e STNF-R2 em 122 pacientes submetidos ao TH

| Variável (n=122) | Média (±DP) | Mediana (Mín-Máx) |
|-------------------------|--------------------|--------------------------|
| STNF-R1 T1 | 4.561 (±4.093) | 3.508 (336-23.007) |
| STNF-R1 T2 | 4.745 (±3.688) | 3.913 (318-21.902) |
| STNF-R1 T3 | 5.858 (±4.261) | 4.501 (422-21.547) |
| STNF-R1 T4 | 11.189 (±5.155) | 11.511 (1.148-21.775) |
| STNF-R1 T5 | 11.111(±5.102) | 11.492 (1.341-22.771) |
| STNF-R1 T6 | 7.588 (±4.725) | 6.586 (857-21.176) |
| STNF-R1 T7 | 7.998 (±5.312) | 7.242 (1.052-23.172) |
| STNF-R2 T1 | 5.021 (±2.597) | 4.140 (1.370-15.954) |
| STNF-R2 T2 | 5.084 (±2.881) | 4.246 (1.390-19.508) |
| STNF-R2 T3 | 5.363 (±2.292) | 5.146 (1.807-13.113) |
| STNF-R2 T4 | 6.393 (±2.288) | 6.305 (2.344-12.398) |
| STNF-R2 T5 | 7.285 (±2.600) | 6.770 (2.920-15.851) |
| STNF-R2 T6 | 7.493 (±2.789) | 7.056 (3.012-20.372) |
| STNF-R2 T7 | 7.402 (±2.928) | 6.776 (2.634-20.133) |

STNF-R1: receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral; STNF-R2: receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral; T1: início da cirurgia; T2: início fase anepática; T3: 5 minutos antes da reperfusão; T4: 15 minutos após a reperfusão; T5: 2 horas após a reperfusão; T6: 8 horas após a reperfusão; T7: 24 horas após a reperfusão (unidade - pg/mL). DP: desvio-padrão; Min: mínimo; Máx: máximo.

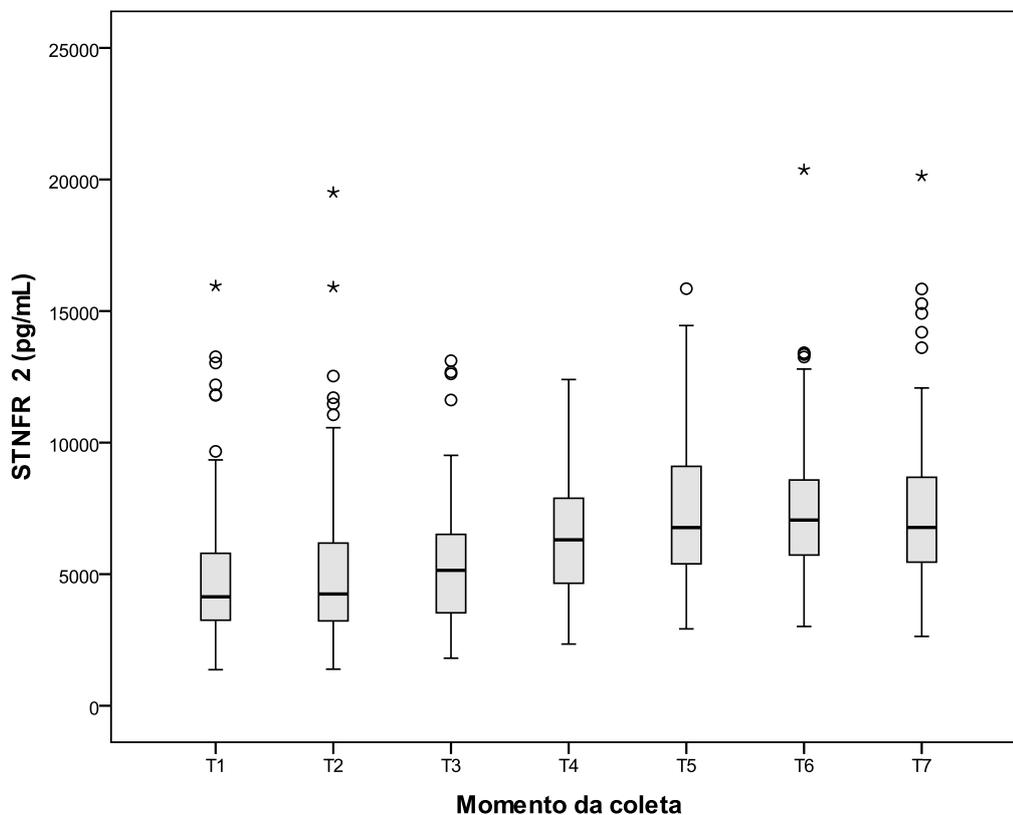
Os GRÁF. 1 e 2 mostram a curva de evolução dos valores do STNF-R1 e STNF-R2 nos diferentes tempos, observando-se elevação gradativa e pico dos níveis de STNF-R1 em T4 e STNF-R2 em T6, seguido de queda.

GRÁFICO 1 - Evolução dos valores de STNF-R1 no perioperatório do TH



T1: início da cirurgia; T2: início fase anepática; T3: 5 minutos antes da reperfusão; T4; 15 minutos após a reperfusão; T5: 2 horas após a reperfusão; T6: 8 horas após a reperfusão; T7: 24 horas após a reperfusão.

GRÁFICO 2 - Evolução dos valores de STNF-R2 no perioperatório do TH



T1: início da cirurgia; T2: início fase anepática; T3: 5 minutos antes da reperfusão; T4: 15 minutos após a reperfusão; T5: 2 horas após a reperfusão; T6: 8 horas após a reperfusão; T7: 24 horas após a reperfusão.

As comparações entre as variáveis categóricas e óbito em 30 dias estão apresentadas na TAB. 4. Obesidade e necessidade de hemodiálise no primeiro mês de pós-operatório se associaram a maior mortalidade em 30 dias na análise univariada.

TABELA 4 - Comparação entre variáveis perioperatórias categóricas dos pacientes submetidos a TH e óbito em 30 dias

| Variável (n=122) | Óbito em 30 dias | | P-valor |
|--|------------------|------------|--------------------|
| | Sim (=11) | Não (=111) | |
| Gênero (masculino)* | 8(72,7) | 76 (68,5) | 1 |
| Etiologia da cirrose * | | | 0,14 ⁺ |
| Autoimune | 1 (9,1) | 6 (5,4) | |
| Etílica | 1 (9,1) | 37 (33,4) | |
| Parenquimatosa | 5 (45,4) | 22 (19,8) | |
| Biliar | 0 (0) | 12 (10,8) | |
| Viral | 4 (36,4) | 34 (30,6) | |
| Hepatocarcinoma* | 1 (9,1) | 25 (22,5) | 0,45 |
| Disfunção renal pré-operatória* | 3 (18,2) | 32(28,8) | 0,73 |
| Obesidade (IMC>30 kg/m ²)* | 3 (27,3) | 1 (0,9) | <0,01 ⁺ |
| Anastomose portocava* | 0(0) | 20(18) | 0,21 |
| Solução de conservação | | | 0,73 |
| Celsior | 0(0) | 8(7,2) | |
| Custodiol | 7(63,6) | 56(50,4) | |
| IGL1 | 0(0) | 1(1,0) | |
| UW | 4(36,3) | 46(41,4) | |
| Hemodiálise * | 6 (54,5) | 15 (13,5) | <0,01 ⁺ |
| Infecção* | 4 (36,4) | 30 (27,3) | 0,5 |

Parenquimatosa (criptogênica, deficiência de Alfa 1 antitripsina, doença de Wilson, amiloidose portuguesa, hemocromatose); biliar (cirrose biliar primária, doença de Caroli, adenoma de ductos biliares, colangite esclerosante primária); viral (vírus hepatite B, vírus hepatite C); IMC: índice de massa corpórea; disfunção renal pré-operatória (*Clearance* creatinina ≤ 70 mL/min).

IGL1: Instituto Georges Lopez 1; UW: Universidade Wisconsin.

Teste qui-quadrado ou * teste exato de Fisher; frequência (porcentagem);⁺ variável significativa ($p < 0,20$).

As comparações entre as variáveis contínuas e óbito em 30 dias encontram-se nas TAB. 5 e 6. Transfusão de plaquetas, maiores picos de AST, ALT e lactato, bem como maior tempo de internação hospitalar e no CTI se associaram a maior mortalidade em 30 dias na análise univariada. O mesmo ocorreu com elevados níveis de STNF-R1 T5 e T7.

TABELA 5 – Comparação entre variáveis perioperatórias contínuas dos pacientes submetidos a TH e óbito em 30 dias

| Variável (n=122) | Óbito em 30 dias | | P valor |
|---|---------------------------|------------------------|--------------------|
| | Sim (n=11) | Não (n=111) | |
| Idade (anos) | 51,0 (24,0-69,0) | 53,0 (18,0-71,0) | 0,93 |
| Hemoglobina (g/dL) | 12,8 (8,6-15,9) | 11,5 (5,5-16,5) | 0,98 |
| Plaquetas ($\times 10^3 / \text{mm}^3$) | 84,0 (32,0-245,0) | 73,0 (23,0-331,0) | 0,85 |
| Sódio (mEq/L) | 139,0 (132,0-146,0) | 137,0 (112,0-150,0) | 0,89 |
| MELD | 16,9 (6,0-30,0) | 18,0 (6,0-41,0) | 0,56 |
| Tempo de fase anepática (min) | 118,5 (30,0-183,0) | 117,0 (50,0-295,0) | 0,93 |
| Tempo isquemia fria (min) | 530,0 (292,0-750,0) | 527,0 (255,0-832,0) | 0,55 |
| Duração operação (min) | 379,0 (180,0-495,0) | 355,0 (225,0-605,0) | 0,83 |
| Transfusão hemácias (mL) | 1.500,0 (0,0-4200,0) | 600,0 (0,0-4.800,0) | 0,35 |
| Transfusão plasma (mL) | 0,0 (0,0-1200,0) | 0,0 (0,0-2400,0) | 0,63 |
| Transfusão plaquetas (unid.) | 8,0 (0,0-20,0) | 0,0 (0,0-23,0) | 0,02 ⁺ |
| Transfusão crioprecipitado (unid.) | 0,0 (0,0-10,0) | 0,0 (0,0-15,0) | 0,22 |
| ALT (U/L) | 1.050,5 (185,0 -10.089,0) | 538,0 (38,0 -6.735,0) | 0,03 ⁺ |
| AST (U/L) | 3.359,5 (625,0 -31.645,0) | 941,0 (50,0 -12.472,0) | <0,01 ⁺ |
| BT (mg/dL) | 2,6 (0,7 -4,8) | 3,1 (0,4 -21,1) | 0,22 |
| Lactato (mg/dL) | 5,5 (1,8 -16,9) | 2,5 (0,9 -13,3) | 0,02 ⁺ |
| Tempo CTI (dias) | 7,5 (6,0-39,0) | 4,0 (1,0-61,0) | <0,01 ⁺ |
| Tempo internação hospitalar (dias) | 46,0 (34,0-88,0) | 17,0 (7,0-84,0) | <0,01 ⁺ |

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BT: bilirrubina total; CTI: Centro de Terapia Intensiva.
 Teste Mann Whitney; ⁺Variável significativa ($p < 0,20$).

TABELA 6 – Comparação entre os níveis de STNF-R1 e STNF-R2 em 7 momentos do perioperatório e óbito em 30 dias

| Variável (n=122) | Óbito em 30 dias | | P valor |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| | Sim (n=11) | Não (n=111) | |
| STNF-R1 T1 | 3.799 (507-15.943) | 3.488 (336-23.007) | 0,53 |
| STNF-R1 T2 | 4.002 (631-14.025) | 3.825 (318-21.902) | 0,45 |
| STNF-R1 T3 | 7.153 (422-12.814) | 4.363 (764-21.547) | 0,14 ⁺ |
| STNF-R1 T4 | 12.680 (1.148-17.176) | 11.337 (3.155-21.775) | 0,92 |
| STNF-R1 T5 | 15.477 (1.341-22.760) | 11.374 (2.516-21.970) | 0,05 ⁺ |
| STNF-R1 T6 | 11.613 (857-14.103) | 6.367 (885-21.176) | 0,07 ⁺ |
| STNF-R1 T7 | 14.637 (1.245-19.382) | 7.095 (1.052-23.172) | 0,03 ⁺ |
| STNF-R2 T1 | 4.085 (1.370-8.284) | 4.142 (2.185-15.954) | 0,38 |
| STNF-R2 T2 | 3.688 (1.390-7.822) | 4.293 (1.781-19.508) | 0,55 |
| STNF-R2 T3 | 5.268 (2.332-7.424) | 5.146 (1.807-13.113) | 0,58 |
| STNF-R2 T4 | 4.952 (3.286-9.147) | 6.314 (2.344-12.398) | 0,17 ⁺ |
| STNF-R2 T5 | 6.445 (3.224-9.672) | 6.815 (2.920-15.851) | 0,64 |
| STNF-R2 T6 | 6.415 (3.344-8.026) | 7.131 (3.012-20.372) | 0,19 ⁺ |
| STNF-R2 T7 | 6.164 (4.677-14.195) | 6.816 (2.634-20.133) | 0,94 |

STNF-R1: receptor solúvel 1 de fator do necrose tumoral; STNF-R2: receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral (unidade - pg/mL); T1: início da cirurgia; T2: início fase anepática; T3: 5 minutos antes da reperfusão; T4: 15 minutos após a reperfusão; T5: 2 horas após a reperfusão; T6: 8 horas após a reperfusão; T7: 24 horas após a reperfusão.
 Teste Mann Whitney ⁺ Variável significativa (p<0,20).

A TAB. 7 apresenta o modelo de regressão logística multivariado, obtido como resultado da análise das variáveis com p<0,20.

TABELA 7 - Modelo de regressão logística final para pacientes submetidos a TH com óbito em 30 dias

| Modelo | Valor-p | OR | IC 95% | |
|-------------|---------|-------|----------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Hemodiálise | <0,01 | 19,78 | 3,82 | 102,27 |

OR: *Odds ratio*, IC: Intervalo de confiança.

De acordo com a análise multivariada, o paciente que manifesta disfunção renal pós-operatória tem 19,78 vezes mais chance de evoluir a óbito em 30 dias do que um paciente que não fez hemodiálise (IC 95%: 3,82 - 102,27). De acordo com a curva ROC, a necessidade de hemodiálise no pós-operatório apresentou sensibilidade de 55%, especificidade de 87%, valor preditivo positivo de 29% e valor preditivo negativo de 95% para óbito em 30 dias.

As comparações entre as variáveis categóricas e óbito em um ano estão registradas na TAB. 8. Obesidade, necessidade de hemodiálise e infecção no primeiro mês após a cirurgia se associaram a maior mortalidade em um ano na análise univariada.

TABELA 8 - Comparação entre variáveis perioperatórias categóricas dos pacientes submetidos a TH e óbito em um ano

| Variável (n=122) | Óbito em 1 ano | | P-valor |
|--|----------------|-----------|--------------------|
| | Sim (=23) | Não (=99) | |
| Gênero (masculino) | 16 (69,6) | 68 (68,7) | 0,93 |
| Etiologia da cirrose | - | - | 0,48 |
| Autoimune | 2 (8,8) | 5 (5,1) | |
| Etilíca | 5 (21,7) | 33 (33,3) | |
| Parenquimatosa | 5 (21,7) | 22 (22,2) | |
| Biliar | 1 (4,3) | 11 (11,1) | |
| Viral | 10 (43,5) | 28 (28,3) | |
| Hepatocarcinoma* | 4 (17,4) | 22 (22,2) | 0,78 |
| Disfunção renal pré-operatória | 5 (21,7) | 29 (29,3) | 0,47 |
| Obesidade(IMC \geq 30 kg/m ²)* | 3 (13,0) | 1 (1) | 0,02 ⁺ |
| Anastomose portocava* | 1(4,5) | 19(19,2) | 0,11 ⁺ |
| Solução de conservação | | | 0,89 |
| Celsior | 1(4,3) | 7(7,1) | |
| Custodiol | 13(56,5) | 50(50,5) | |
| IGL1 | 0(0) | 1(1,0) | |
| UW | 9(39,1) | 41(41,4) | |
| Hemodiálise * | 15 (65,3) | 6 (6,1) | <0,01 ⁺ |
| Infecção | 13 (59,1) | 21(21,2) | <0,01 ⁺ |

Parenquimatosa (criptogênica, deficiência de Alfa 1 antitripsina, doença de Wilson, amiloidose portuguesa, hemocromatose); biliar (cirrose biliar primária, doença de Caroli, adenoma de ductos biliares, colangite esclerosante primária); viral (vírus hepatite B, vírus hepatite C); IMC: índice de massa corpórea; disfunção renal pré-operatória (*Clearance* creatinina \leq 70 mL/min); IGL1: Instituto Georges Lopez 1; UW: Universidade Wisconsin.
 Teste qui-quadrado ou * teste exato de Fisher; frequência (porcentagem);⁺ variável significativa (p<0,20).

As comparações entre as variáveis contínuas e óbito em um ano estão apresentadas nas TAB. 9 e 10. Maior transfusão de hemácias e plaquetas, maior pico pós-operatório de AST, ALT e lactato, maior tempo de permanência no CTI, além de maiores valores de STNF-R1 T3, T5, T6, T7 e STNF-R2 T7 se associaram a maior mortalidade em um ano na análise univariada.

TABELA 9 - Comparação entre variáveis perioperatórias contínuas dos pacientes submetidos a TH e óbito em um ano

| Variável (n=122) | Óbito em 1 ano | | P valor |
|--|--------------------------|------------------------|--------------------|
| | Sim (n=23) | Não (n=99) | |
| Idade (anos) | 53,0 (24,0 -71,0) | 53,0 (18,0 -70,0) | 0,93 |
| Hemoglobina (g/dL)* | 11,5(±2,3) | 11,6(±2,3) | 0,82 |
| Plaquetas (x10 ³ /mm ³) | 100,0 (32,0 -245,0) | 71,0 (23,0 -331,0) | 0,38 |
| Sódio (mEq/L) | 140,0 (126,0 -146,0) | 137,0 (112,0 -150,0) | 0,42 |
| MELD | 19,0 (6,0 -34,0) | 17,0 (6,0 -41,0) | 0,31 |
| Tempo de fase anepática (min) | 127,0 (30,0 -246,0) | 115,0 (50,0 -295,0) | 0,41 |
| Tempo isquemia fria (min) | 573,0 (292,0 -832,0) | 523,0 (255,0 -797,0) | 0,85 |
| Duração operação (min) | 382,0 (180,0 -605,0) | 346,0 (225,0 -530,0) | 0,27 |
| Transfusão hemácias (mL) | 1500,0 (0,0 -4.800,0) | 600,0(0,0 -4.200,0) | <0,01 ⁺ |
| Transfusão plasma (mL) | 0,0 (0,0 -1.600,0) | 0,0 (0,0 -2.400,0) | 0,44 |
| Transfusão plaquetas (unid.) | 8,0 (0,0 -20,0) | 0,0 (0,0 -23,0) | <0,01 ⁺ |
| Transfusão crioprecipitado (unid.) | 0,0 (0,0 -12,0) | 0,0 (0,0 -15,0) | 0,07 ⁺ |
| ALT (U/L) | 758,5 (69,0 -10.089,0) | 532,0 (38,0 -6.735,0) | 0,04 ⁺ |
| AST (U/L) | 2.013,0 (97,0 -31.645,0) | 938,0 (50,0 -10.526,0) | 0,01 ⁺ |
| BT (mg/dL) | 3,0 (0,7 -9,3) | 3,0 (0,4 -21,1) | 0,77 |
| Lactato (mg/dL) | 2,8 (1,4 -16,9) | 2,5 (0,9 -9,9) | 0,03 ⁺ |
| Tempo CTI (dias) | 8,0 (7,0 -61,0) | 4,0 (1,0 -39,0) | <0,01 ⁺ |
| Tempo internação hospitalar (dias) | 36,0 (16,0 -49,0) | 19,0 (7,0 -88,0) | 0,25 |

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BT: bilirrubina total; CTI: Centro de Terapia Intensiva.

*Teste t-student ou Mann Whitney; ⁺ Variável significativa (p<0,20).

TABELA 10 - Comparação entre os níveis de STNF-R1 e STNF-R2 em 7 momentos do perioperatório e óbito em um ano

| Variável (n=122) | Óbito em 1 ano | | P valor |
|------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| | Sim (n=23) | Não (n=99) | |
| STNF-R1 T1 | 3.908 (336-23.007) | 3.394 (444-19.692) | 0,15 ⁺ |
| STNF-R1 T2 | 4.773 (564-21.902) | 3.546 (318-16.306) | 0,09 ⁺ |
| STNF-R1 T3 | 7.734 (422-16.701) | 4.255 (764-21.547) | 0,01 ⁺ |
| STNF-R1 T4 | 12.334 (1.148-21.404) | 11.346 (3.155-21.775) | 0,41 |
| STNF-R1 T5 | 14.342 (1.341-22.761) | 11.283 (2.516-21.697) | 0,02 ⁺ |
| STNF-R1 T6 | 11.311 (857-18.934) | 6.123 (885-21.176) | <0,01 ⁺ |
| STNF-R1 T7 | 14.526 (1.204-23.172) | 6.396 (1.052-20.899) | <0,01 ⁺ |
| STNF-R2 T1 | 4.129 (1.370-12.196) | 4.211 (2.185-15.954) | 0,67 |
| STNF-R2 T2 | 3.688 (1.390-19.508) | 4.483 (1.989-15.913) | 0,55 |
| STNF-R2 T3 | 5.558 (1.807-11.619) | 5.075 (2.033-13.113) | 0,91 |
| STNF-R2 T4 | 5.164 (2.344-11.851) | 6.337 (3.018-12.398) | 0,12 ⁺ |
| STNF-R2 T5 | 6.528 (3.224-12.205) | 6.823 (2.920-15.851) | 0,56 |
| STNF-R2 T6 | 7.074 (3.344-12.464) | 7.000 (3.012-20.372) | 0,85 |
| STNF-R2 T7 | 8.518 (4.677-14.910) | 6.529 (2.634-20.133) | 0,01 ⁺ |

STNF-R1: receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral; STNF-R2: receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral (unidade - pg/mL); T1: início da cirurgia; T2: início fase anepática; T3: 5 minutos antes da reperfusão; T4: 15 minutos após a reperfusão; T5: 2 horas após a reperfusão; T6: 8 horas após a reperfusão; T7: 24 horas após a reperfusão.

Teste Man Whitney ⁺ Variável significativa (p<0,20).

A TAB. 11 apresenta o modelo de regressão logística multivariado, obtido como resultado da análise das variáveis com p<0,20. As variáveis que se associaram significativamente a óbito em um ano foram disfunção renal pós-operatória e STNF-R1 T7. Verifica-se, pela OR, que o paciente que passou por hemodiálise tem 45,45 vezes a chance de evoluir a óbito em um ano quando comparado a um que não evoluiu com disfunção renal pós-operatória (IC 95%: 13,51-142,9). Em relação ao STNF-R1 T7, tem-se que a cada aumento de 1.000 unidades no valor dessa variável a chance de se observar óbito em um ano é 10% maior (IC 95%: 1,02-1,19).

TABELA 11 - Modelo de regressão logística final para pacientes submetidos a TH com óbito em um ano

| Modelo | Valor-p | OR | IC 95% | |
|-------------|---------|-------|----------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Hemodiálise | <0,01 | 45,45 | 13,51 | 142,90 |
| STNF-R1 T7* | 0,01 | 1,10 | 1,02 | 1,19 |

*Valor por 1.000 unidades; OR=*Odds ratio*, IC= Intervalo de confiança.

A curva ROC mostrou que a necessidade de hemodiálise no primeiro mês de pós-operatório teve sensibilidade de 65%, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 71% e valor preditivo negativo de 92% para óbito em um ano. Já valores do STNF-R1 T7 acima de 7.242 pg/mL apresentaram sensibilidade de 84%, especificidade de 57%, valor preditivo positivo de 29% e valor preditivo negativo de 95% para óbito em um ano.

As comparações entre as variáveis categóricas e disfunção renal pós-operatória encontram-se na TAB. 12. Pacientes do gênero feminino e com disfunção renal pré-operatória associaram-se a maior necessidade de hemodiálise em um mês de cirurgia na análise univariada.

TABELA 12 - Comparação entre variáveis perioperatórias categóricas dos pacientes submetidos a TH e disfunção renal pós-operatória

| Variável (n=117) | Disfunção Renal | | P-valor |
|---|-----------------|------------|-------------------|
| | Sim (=21) | Não (n=96) | |
| Gênero (masculino) | 10 (47,6) | 70 (72,9) | 0,02 ⁺ |
| Etiologia da cirrose | - | - | 0,63 |
| Autoimune | 0(0) | 6 (6,3) | |
| Etílica | 5 (23,8) | 33 (34,4) | |
| Parenquimatosa | 6 (28,6) | 18 (18,8) | |
| Biliar | 2 (9,5) | 10 (10,4) | |
| Viral | 8(38,1) | 29(30,2) | |
| Hepatocarcinoma | 4 (19) | 22 (22,9) | 0,47 |
| Disfunção renal pré-operatória | 10 (47,6) | 23 (24,0) | 0,03 ⁺ |
| Obesidade(IMC \geq 30kg/m ²)* | 2 (9,5) | 1 (1) | 0,08 ⁺ |
| Anastomose portocava | 1(4,8) | 19(19,8) | 0,12 ⁺ |
| Solução de conservação | | | 0,77 |
| Celsior | 1(4,8) | 7(7,3) | |
| Custodiol | 13(61,9) | 48(51,4) | |
| IGL1 | 0(0) | 1(1,0) | |
| UW | 7(33,3) | 40(41,7) | |

Parenquimatosa (criptogênica, deficiência de Alfa 1 antitripsina, doença de Wilson, amiloidose portuguesa, hemocromatose, adenomatose hepática); biliar (cirrose biliar primária, doença de Caroli, adenoma de ductos biliares, colangite esclerosante primária); viral (vírus hepatite B, vírus hepatite C); IMC: índice de massa corpórea; disfunção renal pré-operatória (*Clearance* creatinina \leq 70 mL/min).

IGL1: Instituto Georges Lopez 1; UW: Universidade Wisconsin.

Teste qui-quadrado ou teste exato de fisher*; Frequência (Porcentagem); ⁺ Variável significativa ($p < 0,20$).

Nas TAB. 13 e 14 visualizam-se as comparações entre as variáveis contínuas e disfunção renal pós-operatória. Maior transfusão de plaquetas, maior pico de AST, ALT e lactato, maior tempo de internação no CTI e hospitalar, além de altos níveis de STNF-R1 T1, T3, T5, T6, T7 e STNF-R2 T7 se associaram a maior disfunção renal pós-operatória na análise univariada.

TABELA 13 - Comparação entre variáveis perioperatórias contínuas dos pacientes submetidos a TH e disfunção renal pós-operatória

| Variável (n=117) | Disfunção Renal | | P valor |
|---|--------------------------|------------------------|--------------------|
| | Sim (n=21) | Não (n=96) | |
| Idade (anos) | 53,0 (32,0 -71,0) | 53,0 (18,0 -70,0) | 0,83 |
| Hemoglobina (g/dL) | 11,0 (10,0 -15,0) | 11,5 (5,5-16,0) | 0,95 |
| Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 66,0 (54,0 -158,0) | 74,0 (23,0 -270,0) | 0,38 |
| Sódio (mEq/L) | 140,0 (125,0 -150,0) | 137,0 (112,0 -145,0) | 0,49 |
| MELD* | 20,4 ($\pm 9,2$) | 17,6 ($\pm 4,3$) | 0,17 ⁺ |
| Tempo de anepática (min) | 120,0 (30,0 -246,0) | 117,0 (50,0 -295,0) | 0,56 |
| Tempo isquemia fria (min) | 564,0 (292,0 -750,0) | 523,5 (255,0 -832,0) | 0,59 |
| Duração operação (min) | 359,0 (245,0 -495,0) | 357,0 (225,0 -605,0) | 0,87 |
| Transfusão hemácias (mL) | 1200,0 (0,0 -3.600,0) | 600,0 (0,0 -4.800,0) | 0,07 ⁺ |
| Transfusão plasma (mL) | 0,0 (0,0 -2.400,0) | 0,0 (0,0 -2.000,0) | 0,97 |
| Transfusão plaquetas (unid.) | 7,0 (0,0 -16,0) | 0,0 (0,0 -23,0) | 0,03 ⁺ |
| Transfusão crioprecipitado (unid.) | 0,0 (0,0 -15,0) | 0,0 (0,0 -15,0) | 0,23 |
| ALT (U/L) | 755,0 (69,0 -10.089,0) | 527,0 (38,0 - 6.735,0) | 0,05 ⁺ |
| AST (U/L) | 2.014,0 (97,0 -31.645,0) | 918,0 (50,0 - 9.797,0) | 0,01 ⁺ |
| BT (mg/dL) | 3,1 (0,72 -10,9) | 3,0 (0,41 -21,1) | 0,52 |
| Lactato (mg/dL) | 2,8 (1,4 -14,1) | 2,5 (0,9 -9,9) | 0,01 ⁺ |
| Tempo CTI (dias) | 7,5 (6,0 -39,0) | 4,0 (1,0 -61,0) | <0,01 ⁺ |
| Tempo internação hospitalar (dias) | 46,0 (34,0 -88,0) | 17,0 (7,0 -84,0) | <0,01 ⁺ |

MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BT: bilirrubina total); CTI: Centro de Terapia Intensiva.

*Teste t-student ou Mann Whitney; ⁺ Variável significativa ($p < 0,20$).

TABELA 14 - Comparação entre os níveis de STNF-R1 e STNF-R2 em 7 momentos do perioperatório e disfunção renal pós-operatória

| Variável (n=117) | Disfunção Renal | | P valor |
|------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| | Sim (n=21) | Não (n=96) | |
| STNF-R1 T1 | 4.474 (507-23.007) | 3.278 (335-13.383) | 0,04 ⁺ |
| STNF-R1 T2 | 4.405 (631-21.902) | 3.541 (318-12.804) | 0,08 ⁺ |
| STNF-R1 T3 | 6.734 (422-17.277) | 4.231 (64,3-21.547) | 0,03 ⁺ |
| STNF-R1 T4 | 11.811 (1.148-21.404) | 11.010 (3.155-21.775) | 0,35 |
| STNF-R1 T5 | 14.342 (1.341-21.697) | 11.202 (2516-21.326) | 0,02 ⁺ |
| STNF-R1 T6 | 10.814 (857-21.176) | 6.151 (885-16045) | <0,01 ⁺ |
| STNF-R1 T7 | 14.404 (1.245-23.172) | 7.242 (1.052-19.060) | <0,01 ⁺ |
| STNF-R2 T1 | 4.085 (1.370-13.264) | 4.140 (2.185-15.954) | 0,64 |
| STNF-R2 T2 | 4.327 (1.390-19.508) | 4.199 (1.998-15.913) | 0,68 |
| STNF-R2 T3 | 5.558 (1.807-11.619) | 5.083 (2.033-13.113) | 0,88 |
| STNF-R2 T4 | 5.164 (2.344-11.851) | 6.319 (3.018-12.398) | 0,30 |
| STNF-R2 T5 | 6.528 (3.228-12.205) | 6.795 (2.920-15.851) | 0,70 |
| STNF-R2 T6 | 7.163 (3.344-13.369) | 6.950 (3.012-20.372) | 0,61 |
| STNF-R2 T7 | 8.928 (3.436-14.910) | 6.395 (2.634-20.133) | 0,01 ⁺ |

STNF-R1: receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral; STNF-R2: receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral (unidade - pg/mL); T1: início da cirurgia; T2: início fase anepática; T3: 5 minutos antes da reperfusão; T4: 15 minutos após a reperfusão; T5: 2 horas após a reperfusão; T6: 8 horas após a reperfusão; T7: 24 horas após a reperfusão.
 Teste Mann Whitney ⁺ Variável significativa (p<0,20).

A TAB. 15 informa o modelo de regressão logística multivariado, obtido como resultado da análise das variáveis com p<0,20. A única variável associada significativa ao desfecho hemodiálise foi STNF-R1 T7. Verifica-se, pela OR, que a cada acréscimo de 1.000 unidades de STNF-R1 T7 a chance de necessidade de hemodiálise aumenta 25% (IC 95%: 1,12 a 1,39).

TABELA 15 – Modelo de regressão logística final para pacientes submetidos a TH com disfunção renal pós-operatória

| Modelo | Valor-p | OR | IC 95% | |
|-------------|---------|------|----------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| STNF-R1 T7* | <0,01 | 1,25 | 1,12 | 1,39 |

*Valor por 1.000 unidades; OR=Odds Ratio. IC= Intervalo de confiança.

A curva ROC mostrou que STNF-R1 T7 também possui boa acuidade para predição de necessidade de hemodiálise nos primeiros 30 dias de pós-operatório (área sobre a curva ROC 0,788±0,067; p<000.1). Níveis superiores a 12.232,5 pg/mL têm sensibilidade de 80% e especificidade de 85% para o reconhecimento

dos pacientes que necessitam de hemodiálise no pós-operatório, com valor preditivo positivo de 19% e valor preditivo negativo de 99%.

6 DISCUSSÃO

Passaram-se 50 anos desde que Starzl realizou o primeiro TH em humanos⁽⁶⁾. Atualmente o TH é considerado o tratamento padrão-ouro para os pacientes com doença hepática terminal^(54, 55). Apesar da acentuada evolução nas técnicas de preservação de órgãos, anestésicas e cirúrgicas, além do desenvolvimento dos imunossuppressores, o TH ainda apresenta grande morbimortalidade, uma vez que se trata de cirurgia complexa realizada em pacientes com disfunção orgânica multissistêmica e pequena reserva funcional⁽⁷⁾. Atualmente as taxas mundiais de sobrevida em um e cinco anos variam de 81% a 90% e 70% a 76%, respectivamente⁽³⁻⁵⁾. No Brasil, essas taxas variam de 72% a 81% em um ano e 63% a 76% em cinco anos⁽⁴⁾. No presente estudo a taxa de sobrevida em um ano foi de 81%.

No período do estudo foram realizados 218 THs. Aqueles com idade inferior a 18 anos (16), coleta insuficiente de dados (31), retransplante ou hepatectomia prévia (23), outra cirurgia associada ao TH (1), insuficiência hepática aguda (8) e falta da coleta do TCLE (17) não foram incluídos na pesquisa, com o intuito de obter uma amostra homogênea e menos sujeita às variáveis de confundimento.

Não houve diferença entre a pontuação do MELD quando comparado a outros estudos^(56, 57), o que facilita a comparação dos nossos resultados com os de outros autores.

O tempo de isquemia fria é um bom preditor de sobrevida após o TH⁽⁵⁸⁾. Os THs realizados com tempo de isquemia inferior a 750 minutos estão associados a maior sobrevida⁽⁵⁹⁾. O tempo médio de isquemia dos pacientes estudados encontra-se dentro desse período (547,5± 144,7minutos).

Pesquisas têm revelado^(60, 61) que as soluções Universidade Wisconsin (UW), Instituto Georges Lopez 1 (IGL1), Custodiol® e Celsior® exibem os mesmos resultados no que se refere à evolução pós-operatória e índices de complicações, especialmente quando o tempo de isquemia fria é inferior a 960 minutos. Nossos resultados mostraram que a solução de conservação utilizada não influenciou a incidência de disfunção renal ou óbito em até um ano após o TH.

Embora os benefícios da anastomose portocava não tenham sido confirmados

no TH de cirróticos⁽⁶²⁻⁶⁵⁾, outros autores evidenciaram que, em pacientes com alto fluxo portal, a anastomose portocava temporária é acompanhada de menor redução do débito cardíaco, menor aumento da resistência vascular periférica e menor congestão esplâncnica⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Na insuficiência hepática aguda, a velocidade de implantação da doença não possibilita a formação de circulação colateral portossistêmica, o que torna importante a realização da anastomose portocava. Em nosso estudo, a realização de anastomose portocava não influenciou a ocorrência de disfunção renal ou óbito em até um ano após o TH. Deve-se lembrar que os pacientes com insuficiência hepática aguda não foram incluídos nesta pesquisa.

No presente estudo, a incidência de disfunção renal pré-operatória foi de 17%. Apesar de relativamente frequente no pré-operatório de TH, com incidência variando entre 10% e 33%^(56, 69), a disfunção renal pré-operatória é de difícil definição. A creatinina sérica não é um bom método de avaliação em cirróticos⁽⁶⁹⁾, pelo fato de superestimar a função renal desses pacientes, uma vez que apresentam diminuição da massa muscular. O *clearance* de creatinina calculado (Cockcroft-Gault) estima a filtração glomerular e leva em consideração o gênero, peso e idade do paciente, além da creatinina sérica. Nos pacientes hepatopatas, o limite de normalidade deve ser considerado superior a 70 mL/min⁽⁶⁹⁾.

A evolução pós-operatória do TH pode ser imprevisível, o que torna necessária a utilização de marcadores efetivos para prever complicações a fim de possibilitar a otimização do tratamento dos pacientes de alto risco. Diversos autores relatam possíveis fatores que se correlacionam com a evolução após o TH. Porém, os mecanismos pelos quais esses fatores influenciam a evolução desfavorável ainda não são totalmente conhecidos.

A incidência de obesidade foi de 3%. Sabe-se que existe associação entre obesidade e resposta inflamatória^(70, 71). Dare *et al.*⁽⁷²⁾ demonstraram que a obesidade é um fator de risco independente para complicações após o TH. Houve associação entre obesidade e mortalidade em 30 dias e um ano após o TH na análise univariada (TAB. 4 e 8), o que não se confirmou na regressão logística multivariada (TAB. 7 e 11).

Outros autores obtiveram associação entre transfusão de hemocomponentes e mortalidade após TH^(4, 73, 74). Apesar da associação entre transfusão de plaquetas e óbito em 30 dias na análise univariada (TAB. 5), essa associação não se confirmou na multivariada (TAB. 7). Houve associação entre transfusão de

concentrado de hemácias e plaquetas com óbito em um ano na análise univariada (TAB. 9), porém essa associação não foi confirmada na multivariada (TAB. 11). A decisão da transfusão de hemocomponentes no intraoperatório foi guiada pelo protocolo da instituição, em todos os pacientes (ANEXO G). Dissertação de mestrado apresentada pelo mesmo autor documentou que não houve associação entre transfusão de hemocomponentes no intraoperatório do TH e mortalidade em até cinco anos de pós-operatório⁽⁴⁾. Entretanto, quando avaliou-se a transfusão de hemocomponentes durante todo o período da internação, verificou-se associação entre transfusão de concentrado de hemácias, plasma e plaquetas com óbito em até cinco anos do TH. A falta de associação entre a transfusão de hemocomponentes no intraoperatório e óbito após o TH pode ser explicada pelo fato do tempo de cirurgia representar um período muito curto (0,4%) em relação ao tempo total de hospitalização até a alta.

Apesar de algumas pesquisas indicarem associação entre disfunção renal pré-operatória, MELD elevado, idade avançada, maior tempo de hospitalização e maior tempo de permanência no CTI com menor sobrevida após o TH^(2, 4, 55, 57, 75-86), essa relação não foi encontrada no presente estudo.

Menores valores de lactato ao término do TH estão associados à extubação precoce⁽⁸⁷⁾. Cardoso *et al.*⁽⁸⁸⁾ apuraram significativo aumento do lactato após a reperfusão do enxerto e no pós-operatório imediato dos pacientes que evoluíram a óbito após o TH. Encontraram, também, significativo aumento da ALT 24h e 48h após a cirurgia e AST 48h após a cirurgia nos pacientes que evoluíram a óbito após o transplante. Ben-Ari *et al.*⁽⁸⁹⁾ concluíram que BT superior a 10 mg/dL dosada no 10º dia pós-operatório é capaz de predizer mortalidade em seis meses após o TH. Entretanto, de acordo com nossos resultados, não há como predizer a evolução pós-operatória baseada em valores máximos de lactato, BT e aminotransferases nas primeiras 24h do TH.

Diversas citocinas estão envolvidas nas respostas imunoinflamatórias no TH e o estresse cirúrgico promove liberação das citocinas pró-inflamatórias^(90, 91). O enxerto contém grande quantidade de células de Kupffer com capacidade para produzir mediadores que estimulam o processo inflamatório^(90, 91). A resposta exagerada a citocinas pró-inflamatórias pode promover a indução de moléculas de adesão no endotélio⁽⁹²⁾ e, em alguns casos, lesão direta do parênquima hepático^(93, 94). A rejeição aguda é acompanhada de infiltrado inflamatório no fígado

e aumento das concentrações de TNF- α e IL-6^(90, 95, 96).

Aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 e TNF- α está associado a rejeição aguda, infecção pós-operatória e mortalidade após o TH^(9, 11, 97). Outros autores encontraram associação entre elevação dos níveis plasmáticos de STNF-R2 no peroperatório e rejeição celular aguda⁽⁴⁶⁾. Wen *et al.*⁽¹²⁾ observaram significativo aumento dos níveis de TNF- α , IL-6 e IL-8 após a reperfusão hepática nos pacientes que evoluíram com injúria pulmonar. STNF-R1 T5 e STNF-R1 T7 se associaram à mortalidade em 30 dias na análise univariada (TAB. 6), porém essa associação não se confirmou na multivariada (TAB. 7). Apesar de STNF-R1 T3, STNF-R1 T5, STNF-R1 T6, STNF-R1 T7 e STNF-R2 T7 terem se associado à mortalidade em um ano na análise univariada (TAB. 10), a associação se confirmou, na análise multivariada, apenas com STNF-R1 T7 (TAB. 11).

Com a adoção do MELD nos EUA em 2002 e no Brasil em 2006, houve redução da mortalidade em fila de espera e do tempo para a realização do TH⁽¹³⁾. Apesar de ferramenta importante para alocação na fila do TH, o MELD possui baixa acurácia para prever complicações e óbito após a cirurgia^(13, 14), fato corroborado pelo presente estudo.

A definição de disfunção renal após o TH é difícil. A creatinina sérica e o *clearance* de creatinina calculado superestimam a função renal no paciente com hepatopatia^(69, 98). Cistatina C possui sensibilidade um pouco melhor, porém também superestima o ritmo de filtração glomerular nessa população⁽⁹⁹⁾. Novos biomarcadores para detecção de lesão renal, como NGAL, têm atraído muito interesse devido à sua acentuada sensibilidade e especificidade diagnóstica⁽¹⁰⁰⁾. Escolhemos a necessidade de realização de hemodiálise como definição de disfunção renal após o TH por se tratar de indicador inequívoco de disfunção renal grave. Baseado em nossos resultados, não temos como avaliar se a disfunção renal leve ou moderada se associa a pior prognóstico após o TH.

A disfunção renal pós-operatória é um preditor independente de mortalidade após cirurgias cardíacas⁽¹⁰¹⁾ e não vasculares⁽¹⁰²⁾. A disfunção renal aguda é uma complicação grave e frequente após o TH, variando de 4% a 94%, dependendo do critério de definição utilizado⁽¹⁰³⁾, e possui impacto negativo na sobrevida do enxerto e do paciente. A mortalidade varia de 40% a 90% quando há necessidade de hemodiálise⁽¹⁰⁴⁾.

Na presente investigação a mortalidade em 30 dias e um ano nos pacientes

que necessitaram de hemodiálise no pós-operatório foi de 54% e 65%, respectivamente. A hemodiálise pós-operatória associou-se fortemente à mortalidade em 30 dias e um ano (OR 19,78 e 45,45, respectivamente), independentemente da função renal anterior ao TH. Uma vez que a necessidade de hemodiálise no primeiro mês após o TH demonstra ser um importante preditor de mortalidade, esforços devem ser realizados para prevenir tal complicação.

A etiologia da disfunção renal pós-operatória é multifatorial e os fatores de risco incluem variáveis do doador, disfunção renal prévia ao TH, instabilidade hemodinâmica perioperatória, técnica cirúrgica (clássica ou *piggyback*), transfusão de hemoderivados, terapia imunossupressora e a própria doença hepática de base⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. Gênero feminino, disfunção renal pré-operatória, transfusão de plaquetas, tempo de CTI e tempo de hospitalização (TAB. 12 e 13) associaram-se à disfunção renal pós-operatória na análise univariada, o que não se confirmou na análise multivariada.

O STNF-R1 em diferentes momentos e o STNF-R2 T7 associaram-se à disfunção renal pós-operatória na análise univariada (TAB. 14), porém apenas o STNF-R1 T7 se associou à necessidade de hemodiálise na análise multivariada (TAB. 15).

Sirota *et al.*⁽⁵²⁾ concluíram que IL-6, IL-8, IL-18, NGAL urinários e IL-8 plasmático, dosados nas primeiras 24h do TH, são bons preditores de disfunção renal pós-operatória.

Talvez a detecção precoce da disfunção renal pelo NGAL permita estratégias e intervenções preventivas. A manutenção da normovolemia e normotensão arterial, o fato de evitar fatores sabidamente de risco como clampagem vascular prolongada durante a cirurgia e a utilização de fármacos imunossupressores menos nefrotóxicos podem diminuir a incidência de disfunção renal pós-operatória.

Os pacientes com hepatopatia avançada têm disfunção circulatória caracterizada por vasodilatação esplâncnica e periférica, com diminuição da pressão arterial e resistência vascular sistêmica. Secundariamente à vasodilatação, o sistema renina-angiotensina é ativado levando à vasoconstrição e diminuição da perfusão renal. A disfunção glomerular endotelial e o desequilíbrio entre fatores vasodilatadores (óxido nítrico) e vasoconstritores (sistema renina-angiotensina) podem agravar a disfunção renal⁽¹⁰⁷⁾. Além desses fatores, a disfunção renal pode ser agravada pelos imunossupressores.

A manutenção da pressão arterial média acima de 65 mmHg tem como objetivo preservar a função renal, apesar de se tratar de meta desafiadora, sobretudo quando se utiliza a técnica de clampagem total da veia cava durante a fase anepática. Apesar da utilização cada vez mais frequente da técnica de preservação da veia cava (técnica *piggyback*), a disfunção renal ainda é frequente.

Uma vez que se preconizam a restrição volêmica e a manutenção da pressão venosa central baixa a fim de se diminuir a perda sanguínea e a necessidade de hemotransfusão, torna-se imperiosa a utilização de drogas vasopressoras. No entanto, o aumento do uso de vasopressores, incluindo a noradrenalina, aumenta a incidência de disfunção renal⁽¹⁰⁵⁾. Outras drogas, como dopamina e fenoldopam, são utilizadas com o intuito de promover renoproteção e aumento do fluxo sanguíneo renal, mas provocam aumento da pressão porta e congestão hepática, dificultando a adequada perfusão do enxerto⁽¹⁰⁸⁾.

A terlipressina, análogo sintético da vasopressina, ativa os receptores V1, que estão localizados predominantemente na musculatura lisa da região esplâncnica. Essa droga tem o potencial de reduzir a pressão porta, melhorando a perfusão hepática e hemorragia intra-abdominal durante a cirurgia. Além disso, o aumento do volume sanguíneo circulante devido à vasoconstrição esplâncnica eleva a pressão arterial sistêmica. Isso reduz a atividade do sistema renina-angiotensina, diminuindo a resistência arterial renal e aumentando o fluxo sanguíneo renal⁽¹⁰⁹⁾. A terlipressina melhora a função renal pós-operatória e promove natriurese em pacientes cirróticos com ou sem síndrome hepatorenal^(107, 110). Estudo recente mostrou que a infusão de terlipressina, iniciada no intraoperatório do TH e mantida por dois dias, além de melhorar os dados hemodinâmicos, resultou em elevação do débito urinário e diminuição significativa da creatinina e cistatina C, quando comparada ao grupo-controle⁽¹¹¹⁾. Outros autores demonstraram melhora da função renal e diminuição da permanência no CTI naqueles pacientes que utilizaram a terlipressina no intraoperatório do TH⁽¹¹²⁾.

Suliman *et al.*⁽¹¹³⁾ concluíram que altos níveis de TNF- α e IL-6 estão associados a lesão hepática e disfunção renal, aumentando a mortalidade em pacientes cirróticos com peritonite bacteriana espontânea. No presente estudo, constatou-se que para cada aumento de 1.000 pg/mL do STNF-R1 após 24h da reperfusão hepática eleva-se a chance em 25% da necessidade de realização de hemodiálise. Dessa forma, o STNF-R1 deve ser considerado um importante

marcador de disfunção renal após o TH.

A ativação do sistema inflamatório exerce papel central na doença hepática. O conhecimento da intensidade da ativação imune a partir da utilização de marcadores inflamatórios pode ajudar a prever sobrevida após o TH. A bioatividade do TNF- α é desempenhada pela ligação com receptores celulares específicos: TNF-R1 e TNF-R2⁽²⁷⁾, que se diferem no peso molecular, localização e função^(114, 115). Esses receptores de membrana podem sofrer clivagem proteolítica e se tornar receptores solúveis que se ligam ao TNF- α circulante^(116, 117).

Kaufmann *et al.*⁽⁴⁹⁾ concluíram que o STNF-R1 dosado nas primeiras 24h de admissão hospitalar correlaciona-se com prognóstico de falência múltipla de órgãos na pancreatite aguda. Estudo realizado por nosso grupo⁽⁴⁸⁾ inferiu que, no período pré-operatório de cirurgia cardíaca, elevados níveis de STNF-R1 são preditores de risco independentes para má evolução ou óbito.

Os STNF-R também estão implicados na evolução de diversas doenças crônicas hepáticas e fibrose sinusoidal, incluindo hepatites B e C, cirrose autoimune e hepatite etílica^(17, 21) sendo um marcador de progressão da doença⁽¹¹⁸⁾.

O pico de elevação do STNF-R1 foi mais precoce (T4) do que o do STNF-R2 (T6) (GRAF. 1 e 2). Apesar de ter ocorrido aumento dos níveis plasmáticos de STNF-R1 e STNF-R2 nas primeiras 24 horas após a reperfusão hepática em todos os grupos, apenas a elevação do STNF-R1 foi estatisticamente significativa nos pacientes que evoluíram desfavoravelmente (TAB. 6, 10 e 14). Isso pode ser explicado pela possível biotransformação de STNF-R2 em STNF-R1 ou pelo STNF-R2 ter papel menos relevante. Diferentemente de Gelape *et al.*⁽⁴⁸⁾, que obtiveram que os pacientes que evoluíram desfavoravelmente após a cirurgia cardíaca apresentavam níveis de STNF-R1 aumentados no pré-operatório, não encontramos essa associação. O fato de o STNF-R1 prever pior prognóstico apenas após 24h da reperfusão hepática pode ser explicado por variáveis do doador ou pela lesão de isquemia e reperfusão (LIR). Uma vez que as citocinas e outras variáveis do doador não foram analisadas, não se pôde determinar a causa dessa associação.

A LIR exerce importante papel na resposta inflamatória que se segue ao TH. Consiste no dano tissular consequente à restauração do fluxo sanguíneo e chegada do oxigênio nas células hepáticas. Este processo envolve a ativação do sistema imune com acúmulo de neutrófilos e liberação de citocinas, causando uma cascata

inflamatória que leva à hipóxia e lesão orgânica grave devido à produção de espécies reativas de oxigênio. O dano celular deve-se a redução da microcirculação no enxerto e ao colapso do metabolismo energético, com acúmulo de lactato e alterações na homeostase do cálcio⁽¹¹⁹⁾. A lesão celular ocorre em duas fases^(120, 121). A fase “precoce” se dá nas seis primeiras horas da reperfusão. Ela é consequência de rápida mudança no estado *redox* no tecido hepático^(121, 122). Em contraste, a fase “tardia” da LIR é causada pela produção de citocinas seguida por infiltração de leucócitos no parênquima hepático⁽¹²³⁾. Porém ainda não são totalmente conhecidos todos os mecanismos de lesão da LIR.

A resposta exagerada de citocinas pró-inflamatórias pode promover a indução de moléculas de adesão no endotélio, levando a recrutamento não específico de células no endotélio e lesão direta do parênquima hepático, promovendo, eventualmente, falência hepática⁽³⁵⁾. O TNF- α , interferon- β e o interferon- γ são as citocinas que comprovadamente aumentam seus níveis na LIR, secretados por células de Kupfer e *natural-killers*, levando à ativação de neutrófilos que transmigrarão através do endotélio e amplificarão ainda mais a lesão celular e a resposta inflamatória⁽¹²⁴⁾.

O STNF-R1 dosado 24h após a reperfusão hepática foi um forte e independente preditor de disfunção renal (OR 1,25) e mortalidade até um ano (OR 1,1) após TH. Cada elevação de 1.000 pg/mL do STNF-R1 aumenta 10% o risco de óbito em até um ano do TH e 25% a incidência de disfunção renal nos 30 primeiros dias que sucedem a cirurgia. Níveis superiores a 7.242 pg/mL têm sensibilidade de 84,2%, especificidade de 57%, valor preditivo positivo de 29% e valor preditivo negativo de 95% para óbito em um ano. Níveis superiores a 12.232,5 pg/mL possuem sensibilidade de 80% e especificidade de 85% para o reconhecimento dos pacientes que necessitam de hemodiálise no pós-operatório, com valor preditivo positivo de 19% e valor preditivo negativo de 99%. Altos níveis de STNF-R1 agravam os efeitos biológicos do TNF- α ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾, o que pode justificar a pior evolução desses pacientes.

Nossos resultados reforçam que o TH está associado à expressiva ativação do sistema inflamatório e o STNF-R1 é um marcador de pior evolução. O conhecimento de que o sistema TNF está muito ativado nos pacientes submetidos ao TH e seu impacto negativo na evolução dessa população pode abrir novas perspectivas de estudos futuros com estratégias antiTNF.

Uma das limitações deste estudo é a falta de avaliação dos dados dos doadores nos diferentes grupos. Sabe-se que idade, gênero, estatura, peso, raça, infusão de aminas vasopressoras e causa da morte podem influenciar os resultados cirúrgicos^(2, 75). Outras limitações são a falta de avaliação de outros biomarcadores (incluindo citocinas) e outros desfechos desfavoráveis, como disfunção primária do enxerto.

Recentemente, a remoção de endotoxinas através da hemofiltração com colunas de absorção extracorpórea tem sido defendida para a diminuição nos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias⁽¹²⁸⁾. Essa parece ser uma opção lógica para aqueles pacientes com elevados níveis de STNF-R1 durante o TH, porém algumas questões ainda necessitam ser respondidas, como o momento ideal para o início da terapia, se está associada à deterioração da função renal e se a remoção concomitante de mediadores anti-inflamatórios não se contrapõe a qualquer potencial benéfico. A necessidade de anticoagulação continua sendo um limitador da técnica nessa população.

Na tentativa de antagonizar o potencial negativo do TNF em algumas situações, investigadores desenvolveram os inibidores do TNF^(117, 129, 130). Esses agentes são idênticos aos domínios de ligação extracelular dos receptores de TNF⁽¹¹⁶⁾. Essas moléculas podem competir pelo TNF e bloquear a atividade da citocina^(117, 129). Os agentes anti-TNF surgiram como uma terapia efetiva para diversas doenças crônicas inflamatórias. Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e certolizumab são fármacos antiTNF aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para diferentes doenças. A hepatotoxicidade durante a terapia antiTNF é um efeito colateral incomum, podendo, entretanto, em alguns casos, ser grave. Revisão sistemática da literatura⁽¹³¹⁾ demonstrou o perfil de segurança dos agentes antiTNF em pacientes com hepatite C. Outras enfatizaram que o uso do etanercept em pacientes transplantados e imunossuprimidos não se associou a significativas complicações inflamatórias ou não inflamatórias⁽¹³²⁾. As estratégias antiTNF são parcialmente efetivas na sepse⁽¹³³⁾. A experiência atual com os antagonistas de TNF em transplante de órgãos sólidos é limitada a pequenas séries de casos, que mostram resultados promissores, como terapias de indução⁽¹³⁴⁾ e resgate em caso de rejeição refratária⁽¹³⁵⁾.

Apesar de se abrirem novas perspectivas, estudos prospectivos multicêntricos são necessários para quantificar a eficácia e a segurança das

estratégias antiTNF em pacientes submetidos ao TH que apresentam elevação dos níveis de STNF-R1.

7 CONCLUSÕES

Este estudo evidenciou que o STNF-R1 dosado 24 horas após a reperfusão hepática é um preditor precoce e independente de disfunção renal pós-operatória e mortalidade em até um ano após o TH.

A necessidade de hemodiálise no primeiro mês após o TH é um preditor forte e independente de mortalidade em 30 dias e um ano.

8 REFERÊNCIAS

1. Ferreira LG, Anastacio LR, Lima AS, Touslon Davisson Correia MI. Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutricion hospitalaria*. 2013 May-Jun;28(3):914-9. PubMed PMID: 23848119.
2. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation*. 2013 Mar 15;95(5):755-60. PubMed PMID: 23370710.
3. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *Journal of hepatology*. 2008 Apr;48(4):567-77. PubMed PMID: 18279999.
4. de Moraes BS, Sanches MD, Ribeiro DD, Lima AS, de Abreu Ferrari TC, Duarte MM, et al. [Association between the use of blood components and the five-year mortality after liver transplant]. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2011 May-Jun;61(3):286-92. PubMed PMID: 21596188. Asociacion entre el uso de hemocomponentes y lamortalidad en cinco anos despues de transplante hepatico.
5. Emre S, Umman V. Split liver transplantation: an overview. *Transplantation proceedings*. 2011 Apr;43(3):884-7. PubMed PMID: 21486620.
6. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1963 Dec;117:659-76. PubMed PMID: 14100514. Pubmed Central PMCID: 2634660.
7. Clavien PA, Camargo CA, Jr., Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Annals of surgery*. 1994 Aug;220(2):109-20. PubMed PMID: 8053733. Pubmed Central PMCID: 1234350.
8. Hamilton G, Prettenhofer M, Zommer A, Hofbauer S, Gotzinger P, Gnant FX, et al. Intraoperative course and prognostic significance of endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in liver transplant recipients. *Immunobiology*. 1991 Aug;182(5):425-39. PubMed PMID: 1833314.
9. Steininger R, Roth E, Fugger R, Winkler S, Langle F, Grunberger T, et al. Transhepatic metabolism of TNF-alpha, IL-6, and endotoxin in the early hepatic reperfusion period after human liver transplantation. *Transplantation*. 1994 Jul 27;58(2):179-83. PubMed PMID: 8042235.
10. Tilg H, Vogel W, Aulitzky WE, Herold M, Konigsrainer A, Margreiter R, et al. Evaluation of cytokines and cytokine-induced secondary messages in sera of patients after liver transplantation. *Transplantation*. 1990 Jun;49(6):1074-80. PubMed PMID: 2163132.
11. Fugger R, Hamilton G, Steininger R, Mirza D, Schulz F, Muhlbacher F. Intraoperative estimation of endotoxin, TNF alpha, and IL-6 in orthotopic liver transplantation and their relation to rejection and postoperative infection. *Transplantation*. 1991 Aug;52(2):302-6. PubMed PMID: 1871803.
12. Wen XH, Kong HY, Zhu SM, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Plasma levels of tumor necrotic factor-alpha and interleukin-6, -8 during orthotopic liver transplantation and their relations to postoperative pulmonary complications. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2004 Feb;3(1):38-41. PubMed PMID: 14969835.
13. Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade. *Clinics in liver disease*. 2011 Nov;15(4):685-98. PubMed PMID: 22032523. Pubmed Central PMCID: 3564596.
14. Gotthardt D, Weiss KH, Baumgartner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC gastroenterology*. 2009;9:72. PubMed PMID: 19778459. Pubmed Central PMCID: 2760571.
15. Brockhaus M. Soluble TNF receptor: what is the significance? *Intensive care medicine*. 1997 Aug;23(8):808-9. PubMed PMID: 9310797.

16. Naveau S, Balian A, Capron F, Raynard B, Fallik D, Agostini H, et al. Balance between pro and anti-inflammatory cytokines in patients with acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2005 Mar;29(3):269-74. PubMed PMID: 15864177.
17. Marinos G, Naoumov NV, Rossol S, Torre F, Wong PY, Gallati H, et al. Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1995 May;108(5):1453-63. PubMed PMID: 7729638.
18. Grunhage F, Rezori B, Neef M, Lammert F, Sauerbruch T, Spengler U, et al. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor 75 concentrations identify patients with liver cirrhosis at risk of death. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008 Nov;6(11):1255-62. PubMed PMID: 18995216.
19. Kallinowski B, Haseroth K, Marinos G, Hanck C, Stremmel W, Theilmann L, et al. Induction of tumour necrosis factor (TNF) receptor type p55 and p75 in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clinical and experimental immunology*. 1998 Feb;111(2):269-77. PubMed PMID: 9486392. Pubmed Central PMCID: 1904907.
20. Naveau S, Emilie D, Balian A, Grangeot-Keros L, Borotto E, Portier A, et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors p55 and p75 in patients with alcoholic liver disease of increasing severity. *Journal of hepatology*. 1998 May;28(5):778-84. PubMed PMID: 9625312.
21. Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL, Rocha MO. Soluble inflammatory markers as predictors of hepatocellular damage and therapeutic response in chronic hepatitis C. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2009 Oct;13(5):375-82. PubMed PMID: 20428640.
22. von der Thusen JH, Kuiper J, van Berkel TJ, Biessen EA. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacological reviews*. 2003 Mar;55(1):133-66. PubMed PMID: 12615956.
23. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):215-52. PubMed PMID: 12131125.
24. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1997 May;11(3):341-54. PubMed PMID: 9161904.
25. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling--regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Critical care medicine*. 2000 Apr;28(4 Suppl):N3-12. PubMed PMID: 10807312.
26. MacEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cellular signalling*. 2002 Jun;14(6):477-92. PubMed PMID: 11897488.
27. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of pathology*. 2008 Jan;214(2):149-60. PubMed PMID: 18161752.
28. Liu ZG, Han J. Cellular responses to tumor necrosis factor. *Current issues in molecular biology*. 2001 Oct;3(4):79-90. PubMed PMID: 11719971.
29. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992 Jul;103(1):264-74. PubMed PMID: 1612333.
30. Lavallard VJ, Bonnafous S, Patouraux S, Saint-Paul MC, Rousseau D, Anty R, et al. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PloS one*. 2011;6(3):e17599. PubMed PMID: 21445263. Pubmed Central PMCID: 3060823.
31. Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1990 Apr;14(2):255-9. PubMed PMID: 2190492.
32. An L, Wang X, Cederbaum AI. Cytokines in alcoholic liver disease. *Archives of toxicology*. 2012 Sep;86(9):1337-48. PubMed PMID: 22367091.
33. Day CP. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Digestive diseases*. 2012;30 Suppl 1:69-73. PubMed PMID: 23075871.

34. Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2011 Apr;26(2):202-9. PubMed PMID: 22468051. Pubmed Central PMCID: 3107419.
35. Lee KW, Son TS, Joh JW, Kim SJ, Park JH, Chon SE, et al. Perioperative cytokine response after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2003 Feb;35(1):407-8. PubMed PMID: 12591462.
36. Santiago F, Bueno P, Olmedo C, Comino A, Hassan L, Ferron-Celma I, et al. Time course of intraoperative cytokine levels in liver transplant recipients. *Transplantation proceedings*. 2006 Oct;38(8):2492-4. PubMed PMID: 17097978.
37. Zeni F, Tardy B, Vindimian M, Comtet C, Page Y, Cusey I, et al. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the ascitic fluid of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993 Aug;17(2):218-23. PubMed PMID: 7980730.
38. Aderka D, Engelmann H, Shemer-Avni Y, Hornik V, Galil A, Sarov B, et al. Variation in serum levels of the soluble TNF receptors among healthy individuals. *Lymphokine and cytokine research*. 1992 Jun;11(3):157-9. PubMed PMID: 1327192.
39. Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S, et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar disorders*. 2009 Nov;11(7):726-34. PubMed PMID: 19839997.
40. Alaaeddine N, DiBattista JA, Pelletier JP, Cloutier JM, Kiansa K, Dupuis M, et al. Osteoarthritic synovial fibroblasts possess an increased level of tumor necrosis factor-receptor 55 (TNF-R55) that mediates biological activation by TNF-alpha. *The Journal of rheumatology*. 1997 Oct;24(10):1985-94. PubMed PMID: 9330943.
41. Alessandri AL, Souza AL, Oliveira SC, Macedo GC, Teixeira MM, Teixeira AL. Concentrations of CXCL8, CXCL9 and sTNFR1 in plasma of patients with pulmonary tuberculosis undergoing treatment. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2006 Dec;55(12):528-33. PubMed PMID: 17039284.
42. de Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KC. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *The British journal of surgery*. 1996 Mar;83(3):349-53. PubMed PMID: 8665189.
43. Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M. Early biomarkers of renal injury. *Congestive heart failure*. 2010 Jul;16 Suppl 1:S25-31. PubMed PMID: 20653708.
44. Miguel D, Prieto B, Alvarez FV. Biological variation and prognosis usefulness of new biomarkers in liver transplantation. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2013 Jun;51(6):1241-9. PubMed PMID: 23241604.
45. Brenner T, Rosenhagen C, Brandt H, Schmitt FC, Jung GE, Schemmer P, et al. Cell death biomarkers as early predictors for hepatic dysfunction in patients after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2012 Jul 27;94(2):185-91. PubMed PMID: 22743549.
46. Mueller AR, Platz KP, 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*. 1996 Oct 27;62(8):1118-26. PubMed PMID: 8900313.
47. Pereira AB, Teixeira AL, Rezende NA, Pereira RM, Miranda DM, Oliveira EA, et al. Urinary chemokines and anti-inflammatory molecules in renal transplanted patients as potential biomarkers of graft function: a prospective study. *International urology and nephrology*. 2012 Oct;44(5):1539-48. PubMed PMID: 22544449.
48. Gelape CL, Sanches MD, Teixeira AL, Teixeira MM, Braulio R, Pinto IF, et al. Preoperative plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I (sTNF-RI) predicts adverse events in cardiac surgery. *Cytokine*. 2007 May;38(2):90-5. PubMed PMID: 17600726.
49. Kaufmann P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive care medicine*. 1997 Aug;23(8):841-8. PubMed PMID: 9310801.

50. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000 Dec 19;102(25):3060-7. PubMed PMID: 11120695.
51. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):863-70. PubMed PMID: 15699251.
52. Sirota JC, Walcher A, Faubel S, Jani A, McFann K, Devarajan P, et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. *BMC nephrology*. 2013;14:17. PubMed PMID: 23327592. Pubmed Central PMCID: 3562144.
53. Botev R, Mallie JP, Couchoud C, Schuck O, Fauvel JP, Wetzels JF, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009 May;4(5):899-906. PubMed PMID: 19406960. Pubmed Central PMCID: 2676189.
54. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Annals of surgery*. 2013 Sep;258(3):409-21. PubMed PMID: 24022434.
55. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013 May;216(5):902-7. PubMed PMID: 23478547.
56. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, Fonseca LE, Pandullo FL, Rezende MB, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplantation proceedings*. 2008 Apr;40(3):808-10. PubMed PMID: 18455024.
57. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006 Mar;12(3):440-7. PubMed PMID: 16498643.
58. Totsuka E, Fung JJ, Lee MC, Ishii T, Umehara M, Makino Y, et al. Influence of cold ischemia time and graft transport distance on postoperative outcome in human liver transplantation. *Surgery today*. 2002;32(9):792-9. PubMed PMID: 12203057.
59. Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. *PloS one*. 2008;3(6):e2468. PubMed PMID: 18575623. Pubmed Central PMCID: 2430537.
60. Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2006 Nov;5(4):490-4. PubMed PMID: 17085330.
61. Lema Zuluaga GL, Serna Agudelo RE, Zuleta Tobon JJ. Preservation solutions for liver transplantation in adults: celsior versus custodiol: a systematic review and meta-analysis with an indirect comparison of randomized trials. *Transplantation proceedings*. 2013 Jan-Feb;45(1):25-32. PubMed PMID: 23267794.
62. Belghiti J, Noun R, Sauvanet A. Temporary portocaval anastomosis with preservation of caval flow during orthotopic liver transplantation. *American journal of surgery*. 1995 Feb;169(2):277-9. PubMed PMID: 7840394.
63. Lerut J, Ciccarelli O, Roggen F, Laterre PF, Danse E, Goffette P, et al. Cavocaval adult liver transplantation and retransplantation without venovenous bypass and without portocaval shunting: a prospective feasibility study in adult liver transplantation. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10):1740-5. PubMed PMID: 12777866.
64. Muscari F, Suc B, Aguirre J, Di Mauro GL, Bloom E, Duffas JP, et al. Orthotopic liver transplantation with vena cava preservation in cirrhotic patients: is systematic temporary portacaval anastomosis a justified procedure? *Transplantation proceedings*. 2005 Jun;37(5):2159-62. PubMed PMID: 15964366.

65. Lerut JP, Molle G, Donataccio M, De Kock M, Ciccarelli O, Laterre PF, et al. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1997;10(3):171-9. PubMed PMID: 9163855.
66. Figueras J, Llado L, Ramos E, Jaurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2001 Oct;7(10):904-11. PubMed PMID: 11679990.
67. Margarit C, de Cenarruzabeitia IL, Lazaro JL, Cancino JD, Rojas LH, Escartin A, et al. Portacaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2005 Nov;37(9):3896-8. PubMed PMID: 16386577.
68. Steib A, Saada A, Clever B, Lehmann C, Freys G, Levy S, et al. Orthotopic liver transplantation with preservation of portocaval flow compared with venovenous bypass. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 1997 Sep;3(5):518-25. PubMed PMID: 9346795.
69. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002 May;35(5):1179-85. PubMed PMID: 11981768.
70. Lasselin J, Magne E, Beau C, Ledaguenel P, Dexpert S, Aubert A, et al. Adipose inflammation in obesity: relationship with circulating levels of inflammatory markers and association with surgery-induced weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014 Jan;99(1):E53-61. PubMed PMID: 24243638.
71. Benites BD, Gilli SC, Saad ST. Obesity and inflammation and the effect on the hematopoietic system. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2014 Mar;36(2):147-51. PubMed PMID: 24790541.
72. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2014 Mar;20(3):281-90. PubMed PMID: 24395145.
73. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesthesia and analgesia*. 2008 Jan;106(1):32-44, table of contents. PubMed PMID: 18165548.
74. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2005 Feb;52(2):148-55. PubMed PMID: 15684254.
75. Gambato M, Frigo AC, Rodriguez Castro KI, Senzolo M, Nadal E, D'Amico F, et al. Who fares worse after liver transplantation? Impact of donor and recipient variables on outcome: data from a prospective study. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1528-34. PubMed PMID: 23722633.
76. Suzuki H, Bartlett AS, Muiesan P, Jassem W, Rela M, Heaton N. High model for end-stage liver disease score as a predictor of survival during long-term follow-up after liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012 Mar;44(2):384-8. PubMed PMID: 22410023.
77. Onaca NN, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, Sanchez EQ, Chinnakotla S, et al. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003 May;3(5):626-30. PubMed PMID: 12752320.
78. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study*

of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2003 Feb;9(2):117-23. PubMed PMID: 12548503.

79. Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011 Jan;24(1):91-9. PubMed PMID: 20819196.

80. Tsui TY, Scherer MN, Schnitzbauer AA, Schlitt HJ, Obed A. Adult living donor liver transplantation: body mass index and MELD score of recipients are independent risk factors for hospital mortality. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2009 Mar;394(2):235-41. PubMed PMID: 18512070.

81. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2001 Dec;48(11):1075-9. PubMed PMID: 11744582.

82. Sumskiene J, Kupcinskas L, Pundzius J, Sumskas L. Prognostic factors for short and long-term survival in patients selected for liver transplantation. *Medicina*. 2005;41(1):39-46. PubMed PMID: 15687749.

83. Tenza E, Bernardo CG, Escudero D, Otero J, Quindos B, Miyar A, et al. Liver transplantation complications in the intensive care unit and at 6 months. *Transplantation proceedings*. 2009 Apr;41(3):1050-3. PubMed PMID: 19376424.

84. Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clinical transplantation*. 2013 Jul-Aug;27(4):627-32. PubMed PMID: 23808891.

85. Nickkholgh A, Weitz J, Encke J, Sauer P, Mehrabi A, Buchler MW, et al. Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007 Sep;22 Suppl 8:viii29-viii36. PubMed PMID: 17890260.

86. Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: A matched pair analysis. *Annals of surgery*. 2006 Dec;244(6):865-72; discussion 72-3. PubMed PMID: 17122611. Pubmed Central PMCID: 1856626.

87. Lee S, Sa GJ, Kim SY, Park CS. Intraoperative predictors of early tracheal extubation after living-donor liver transplantation. *Korean journal of anesthesiology*. 2014 Aug;67(2):103-9. PubMed PMID: 25237446.

88. Cardoso N, Silva T, Cagnolati D, Freitas T, Mente ED, Basile-Filho A, et al. Can joint analysis of postoperative MELD, base excess and blood lactate levels be used as an index of postoperative outcome for patients submitted to liver transplantation? *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*. 2013;28 Suppl 1:54-60. PubMed PMID: 23381825.

89. Ben-Ari Z, Weiss-Schmilovitz H, Sulkes J, Brown M, Bar-Nathan N, Shaharabani E, et al. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2004 Apr;18(2):130-6. PubMed PMID: 15016125.

90. Martinez OM, Krams SM, Sterneck M, Villanueva JC, Falco DA, Ferrell LD, et al. Intragraft cytokine profile during human liver allograft rejection. *Transplantation*. 1992 Feb;53(2):449-56. PubMed PMID: 1738940.

91. Boermeester MA, Straatsburg IH, Houdijk AP, Meyer C, Frederiks WM, Westorp RI, et al. Endotoxin and interleukin-1 related hepatic inflammatory response promotes liver failure after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1995 Nov;22(5):1499-506. PubMed PMID: 7590669.

92. Steinhoff G, Behrend M, Wonigeit K. Expression of adhesion molecules on lymphocytes/monocytes and hepatocytes in human liver grafts. *Human immunology*. 1990 Jun;28(2):123-7. PubMed PMID: 1972148.

93. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *The British journal of surgery*. 1993 Mar;80(3):289-97. PubMed PMID: 8472134.
94. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *The British journal of surgery*. 1992 Aug;79(8):757-60. PubMed PMID: 1393463.
95. Bishop GA, Rokahr KL, Napoli J, McCaughan GW. Intra-graft cytokine mRNA levels in human liver allograft rejection analysed by reverse transcription and semiquantitative polymerase chain reaction amplification. *Transplant immunology*. 1993;1(4):253-61. PubMed PMID: 7521741.
96. Platz KP, Mueller AR, Rossaint R, Steinmuller T, Lemmens HP, Lobeck H, et al. Cytokine pattern during rejection and infection after liver transplantation--improvements in postoperative monitoring? *Transplantation*. 1996 Nov 27;62(10):1441-50. PubMed PMID: 8958270.
97. Hamilton G, Tuchy G, Hamilton B. Intraoperative kinetics and regional distribution of interleukin-6 during human liver transplantation. *Transplantation*. 1992 Oct;54(4):746-8. PubMed PMID: 1412771.
98. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004 Feb;10(2):301-9. PubMed PMID: 14762871.
99. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006 Mar;21(3):660-4. PubMed PMID: 16326735.
100. Niemann CU, Walia A, Waldman J, Davio M, Roberts JP, Hirose R, et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2009 Dec;15(12):1852-60. PubMed PMID: 19938135.
101. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Bronden B, Bjursten H. Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013 Oct 5. PubMed PMID: 24100099.
102. Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI, Can MM, Tayci I, Ilhan E, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery. *American journal of surgery*. 2013 Sep 16. PubMed PMID: 24050540.
103. Oltean M, Herlenius G. Renal protection during liver transplantation: an ounce of prevention is worth a pound of cure. *Critical care medicine*. 2011 Jun;39(6):1564-5. PubMed PMID: 21610624.
104. Faenza S, Santoro A, Mancini E, Pareschi S, Siniscalchi A, Zanzani C, et al. Acute renal failure requiring renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2006 May;38(4):1141-2. PubMed PMID: 16757289.
105. Cabezuelo JB, Ramirez P, Rios A, Acosta F, Torres D, Sansano T, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney international*. 2006 Mar;69(6):1073-80. PubMed PMID: 16528257.
106. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007 Jan;7(1):168-76. PubMed PMID: 17109735.
107. Krag A, Moller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2007 Dec;46(6):1863-71. PubMed PMID: 18027874.
108. Hadengue A, Moreau R, Bacq Y, Gaudin C, Braillon A, Lebrec D. Selective dopamine DA1 stimulation with fenoldopam in cirrhotic patients with ascites: a systemic, splanchnic and renal hemodynamic study. *Hepatology*. 1991 Jan;13(1):111-6. PubMed PMID: 1671029.
109. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009 Nov;24(11):1791-7. PubMed PMID: 19686420.

110. Fayed N, Refaat EK, Yassein TE, Alwaraqy M. Effect of perioperative terlipressin infusion on systemic, hepatic, and renal hemodynamics during living donor liver transplantation. *Journal of critical care*. 2013 Oct;28(5):775-82. PubMed PMID: 23618777.
111. Mukhtar A, Salah M, Aboulfetouh F, Obayah G, Samy M, Hassanien A, et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: Effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Critical care medicine*. 2011 Jun;39(6):1329-34. PubMed PMID: 21336108.
112. Hong SH, Lee JM, Choi JH, Chung HS, Park JH, Park CS. Perioperative assessment of terlipressin infusion during living donor liver transplantation. *The Journal of international medical research*. 2012;40(1):225-36. PubMed PMID: 22429362.
113. Suliman MA, Khalil FM, Alkindi SS, Pathare AV, Almadhani AA, Soliman NA. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2012 Oct 15;3(5):92-8. PubMed PMID: 23515243. Pubmed Central PMCID: 3602440.
114. Gehr G, Gentz R, Brockhaus M, Loetscher H, Lesslauer W. Both tumor necrosis factor receptor types mediate proliferative signals in human mononuclear cell activation. *Journal of immunology*. 1992 Aug 1;149(3):911-7. PubMed PMID: 1321854.
115. Ware CF, Crowe PD, Vanarsdale TL, Andrews JL, Grayson MH, Jerzy R, et al. Tumor necrosis factor (TNF) receptor expression in T lymphocytes. Differential regulation of the type I TNF receptor during activation of resting and effector T cells. *Journal of immunology*. 1991 Dec 15;147(12):4229-38. PubMed PMID: 1661312.
116. Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C, Englemann H, Zwang R, Aderka D, et al. Soluble forms of tumor necrosis factor receptors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *The EMBO journal*. 1990 Oct;9(10):3269-78. PubMed PMID: 1698610. Pubmed Central PMCID: 552060.
117. Englemann H, Novick D, Wallach D. Two tumor necrosis factor-binding proteins purified from human urine. Evidence for immunological cross-reactivity with cell surface tumor necrosis factor receptors. *The Journal of biological chemistry*. 1990 Jan 25;265(3):1531-6. PubMed PMID: 2153136.
118. Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL, Leite VH, Rocha MO. Soluble inflammatory markers as predictors of liver histological changes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2010 Sep;29(9):1153-61. PubMed PMID: 20559676.
119. Zaouali MA, Ben Abdennebi H, Padriisa-Altes S, Alfany-Fernandez I, Rimola A, Rosello-Catafau J. How Institut Georges Lopez preservation solution protects nonsteatotic and steatotic livers against ischemia-reperfusion injury. *Transplantation proceedings*. 2011 Jan-Feb;43(1):77-9. PubMed PMID: 21335159.
120. Fan C, Zwacka RM, Engelhardt JF. Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver. *Journal of molecular medicine*. 1999 Aug;77(8):577-92. PubMed PMID: 10543390.
121. Zwacka RM, Zhang Y, Zhou W, Halldorson J, Engelhardt JF. Ischemia/reperfusion injury in the liver of BALB/c mice activates AP-1 and nuclear factor kappaB independently of IkappaB degradation. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):1022-30. PubMed PMID: 9755239.
122. Caldwell CC, Okaya T, Martignoni A, Husted T, Schuster R, Lentsch AB. Divergent functions of CD4+ T lymphocytes in acute liver inflammation and injury after ischemia-reperfusion. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2005 Nov;289(5):G969-76. PubMed PMID: 16002566.
123. Husted TL, Lentsch AB. The role of cytokines in pharmacological modulation of hepatic ischemia/reperfusion injury. *Current pharmaceutical design*. 2006;12(23):2867-73. PubMed PMID: 16918417.
124. Puhl G, Schaser KD, Pust D, Kohler K, Vollmar B, Menger MD, et al. Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation. *Liver*

transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005 May;11(5):555-63. PubMed PMID: 15838880.

125. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1355-61. PubMed PMID: 18316149.

126. Coelho FM, Reis HJ, Nicolato R, Romano-Silva MA, Teixeira MM, Bauer ME, et al. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(2):140-4. PubMed PMID: 18679053.

127. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annual review of medicine*. 1994;45:491-503. PubMed PMID: 8198398.

128. Atan R, Crosbie DC, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of human studies. *Renal failure*. 2013 Sep;35(8):1061-70. PubMed PMID: 23866032.

129. Engelmann H, Aderka D, Rubinstein M, Rotman D, Wallach D. A tumor necrosis factor-binding protein purified to homogeneity from human urine protects cells from tumor necrosis factor toxicity. *The Journal of biological chemistry*. 1989 Jul 15;264(20):11974-80. PubMed PMID: 2545693.

130. Seckinger P, Isaaz S, Dayer JM. Purification and biologic characterization of a specific tumor necrosis factor alpha inhibitor. *The Journal of biological chemistry*. 1989 Jul 15;264(20):11966-73. PubMed PMID: 2545692.

131. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology*. 2011 Sep;50(9):1700-11. PubMed PMID: 21690185.

132. Yanik GA, Mineishi S, Levine JE, Kitko CL, White ES, Vander Lugt MT, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for subacute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012 Jul;18(7):1044-54. PubMed PMID: 22155140.

133. Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Critical care medicine*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S121-5. PubMed PMID: 11445746.

134. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005 Feb 16;293(7):830-5. PubMed PMID: 15713772.

135. Pascher A, Radke C, Dignass A, Schulz RJ, Veltzke-Schlieker W, Adler A, et al. Successful infliximab treatment of steroid and OKT3 refractory acute cellular rejection in two patients after intestinal transplantation. *Transplantation*. 2003 Aug 15;76(3):615-8. PubMed PMID: 12923454.

9 ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Protocolo de avaliação pré-operatória para o transplante hepático

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Grupo Sang: _____ Data do Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Cor: () leuco () faio () melano

Profissão _____

Naturalidade _____ Endereço: _____

Telefones de contato: _____

INDICAÇÃO AO TRANSPLANTE:

_____ (doença)

REFERÊNCIAS MÉDICAS

CLÍNICO/HEPATOLOGISTA:

Dr. _____ Serviço: _____

Data do Encaminhamento: _____

Endereço para correspondência: _____

Telefones para contato: _____

RESPONSÁVEL PELO TRANSPLANTE:

Dr. _____ (CIRURGIA)

Dr.: _____ (CLÍNICA)

ANAMNESE

Evolução da doença:

COMPLICAÇÕES:

Ascite:

Peritonite:

Hemorragia Digestiva:

Encefalopatia:

Outras:

Data: ____ / ____ / ____

ANTECEDENTES CLÍNICOS:

Hipertensão Arterial Doença Ulcerosa Pneumopatia Tabagismo

tratamento: _____

tratamento: _____

_____ anos _____ cigarros / dia

Etilismo Pancreatite crônica Epilepsia Diabetes Doenças infecciosas Outros

ANTECEDENTES CIRÚRGICOS:

Hepatectomia _____

Cirurgia Vias Biliares _____

Outras cirurgias abdominais _____

EXAME FÍSICO

PESO: _____ kg ESTATURA: _____ cm

Encefalopatia: leve moderada grave *flapping*: sim não asterixis sim não Icterícia:
leve moderada acentuada Mucosas: coradas descoradas _____ ACV: P.A.

____ / ____ mmHg FC _____ bpm ausculta:

_____ AR: F.R. _____ ipm ausculta:

Abdome: Cicatriz(es) cirúrgica(s)

Fígadopalpação: doloroso endurecido amolecido Outro _____

Hepatomegalia _____ cm RCD; _____ cm apêndice xifóide Baço

Esplenomegalia _____ cm; tipo ____ Boyde

Ascite discreta moderada volumosa; perímetro abdominal _____ cm
Circulação colateral tipo cava superior tipo cava inferior cabeça de medusa

Orofaringe

Linfadenomegalias cervical axilar inguinal Edema de membros inferiores discreto moderado acentuado Alterações cutâneas teleangiectasias perda de fâneros outras alterações _____

Outros:

Data: ____/____/____

EXAMES LABORATORIAIS

(____/____/____)

Hem: _____ Hb: _____ Ht: _____ Plaquetas: _____
Leuc. Glob: _____ NBast _____
NeutSegm _____ B _____ E _____ M _____ Linfócitos _____ Atividade de
Protr _____ RNI _____ PTTa _____ P/ _____ C AST _____
ALT _____ GGT _____ LDH _____ Fosf Alc _____ Bilirrubina
T _____ /D _____ Glicemia _____ Albumina _____ Globulina _____
Uréia _____ Creatinina _____ Urina _____
Rotina _____ Na⁺ _____ K⁺ _____ Cl⁻ _____
Mg⁺⁺ _____ Ca⁺⁺ _____

Medicação em Uso

Classe A = 5 ou 6 pontos Classe B = 7 a 9 pontos Classe C = 10 a 15 pontos **Na cirrose biliar:** bilirrubina = 1 pt se < 4mg/dl,

2 pt se entre 4 e 10, 3 pt se > 10 mg/dl

Classificação CHILD-PUGH

encefalopatia ausente confusão mental coma

| | | | |
|--------------------|-----------|----------------|------------|
| ascite | ausente | moderada | importante |
| bilirrubina | <2mg/dl | 2 a 3 mg/dl | > 3mg/dl |
| albumina | >3,5 g/dl | 2,8 - 3,5 g/dl | < 2,8 g/dl |
| protrombina | > 50% | 40 - 50% | < 40% |

Diurético(s):

Lactulose:

Outros:

Child-Pugh

Cobre sérico (____/____/____): _____

Cobre urinário (____/____/____): _____

Ceruloplasmina (____/____/____): _____

á1-antitripsina (____/____/____): _____

Fenotipagem á1 (____/____/____): _____

Ac anti-mitocôndria (____/____/____): _____

Ac. anti-músculo liso (____/____/____): _____

Ac. anti-microsomal (fígado-rim) (____/____/____): _____

Ac. anti-núcleo (____/____/____): _____

Ferro sérico (____/____/____): _____

Ferritina (____/____/____): _____

Capac ligação Fe (____/____/____): _____

HBsAg (____/____/____): _____

DNA virus B (____/____/____): _____

Anti-HBs (____/____/____): _____

HBeAg (____/____/____): _____

Anti-HBe (____/____/____): _____

Anti HBc IgM (____/____/____): _____

Anti-HBc T (____/____/____) _____

Anti-HAV (____/____/____): _____

Anti-HCV (____/____/____): _____

RNA virus C (____/____/____): _____

Anti-HDV (____/____/____): _____

EXAMES COMPLEMENTARES

Avaliação da Hepatopatia

BIOPSIA HEPÁTICA (____/____/____)

 á feto proteína (____/____/____): _____ (____/____/____):
 _____ (____/____/____): _____ (____/____/____):

Antig. Carc Embr (CEA) Outros marcadores

(____/____/____): _____ (____/____/____): _____
 (____/____/____): _____ (____/____/____): _____

Avaliação Imunológica

 Classificação HLA (____/____/____): A _____ A _____ B _____ B
 _____ Dr _____ Dr _____ Dq _____ Dq _____ Dosagem de
 Complemento: (____/____/____) Total: _____ C3
 _____ C4 _____ Reatividade contra painel de
 leucócitos (____/____/____):

 Pesquisa de aglutininas irregulares: (fenotipagem de hemácias)

Mielograma

(____/____/____): _____

Avaliação Hematológica

(____/____/____) _____

Avaliação Infectológica

HIV (____/____/____): _____

HTLV I e II (____/____/____): _____

CMV (____/____/____): IgM _____ IgG _____

Herpes simples I e II (____/____/____): IgM _____ IgG _____

Epstein-Barr (____/____/____): IgM _____ IgG _____

D. Chagas IFI (____/____/____): _____

Reação de Machado Guerreiro (____/____/____): _____

Toxoplasmose (____/____/____): IgM _____ IgG _____

Outros (____/____/____): _____

(____/____/____): _____

EPF (____/____/____): Concentração _____

Baerman-Moraes _____

(____/____/____): Concentração _____

Urocultura (____/____/____): _____

Cultura de Swab de garganta -

Bactérias

Fungos

(____/____/____): (____/____/____): (____/____/____):

Cultura de Fezes:

Bactérias(____/____/____): _____

Fungos (____/____/____): _____

Radiografia do tórax

Ultra-som abdominal

EXAMES COMPLEMENTARES

(____ / ____ / ____): _____

dimensões do fígado _____ dimensões do
 baço _____ *parênquima*: homogêneo heterogêneo não
 assinalado *vesícula biliar* ausente presente sem cálculos presente com
 cálculos *nódulos hepáticos* ausentes ao US presente
 _____ *ascite*: pequena moderada
 volumosa - *aspecto* límpido debris

rins _____
pâncreas _____ o
utros _____

Ultra-som abdominal

(____ / ____ / ____): dimensões do fígado _____ dimensões do
 baço _____ *parênquima*: homogêneo heterogêneo não
 assinalado *vesícula biliar* ausente presente sem cálculos presente com
 cálculos *nódulos hepáticos* ausentes ao US presente
 _____ *ascite*: pequena moderada
 volumosa - *aspecto* límpido debris

rins _____
pâncreas _____
 _____ *outros* _____

Ultra-som abdominal (____ / ____ / ____): dimensões do fígado
 _____ dimensões do baço _____ *parênquima*:
 homogêneo heterogêneo não assinalado

vesícula biliar ausente presente sem cálculos presente com cálculos *nódulos*
hepáticos ausentes ao US presente
 _____ *ascite*: pequena moderada
 volumosa - *aspecto* límpido debris

rins _____ *pân*
creas _____

Doppler hepático (____ / ____ / ____): artéria hepática pérvea: fluxo
 _____ obstruída veia porta pérvea: fluxo
 _____ obstruída. Diâmetro: _____

circulação colateral porta: gástrica E - fluxo _____ diâmetro _____
 umbilical - fluxo _____ diâmetro _____ retroperitônio - fluxo
 _____ diâmetro _____

Doppler hepático

(____ / ____ / ____): artéria hepática pérvea: fluxo _____ obstruída
 veia porta pérvea: fluxo _____ obstruída. Diâmetro: _____

circulação colateral porta: gástrica E - fluxo _____ diâmetro _____
 umbilical - fluxo _____ diâmetro _____ retroperitônio - fluxo
 _____ diâmetro _____

vasos colaterais visíveis: não sim

outras alterações

(_____/_____/____): convencional helicoidal fígado: aumentado normal reduzido
 nódulos não sim _____

baço: aumentado normal rins normais alterados

linfonodos não visibilizados sim

ascite não sim (discreta, moderada, volumosa)

vasos colaterais visíveis: não sim

outras alterações

(_____/_____/____): convencional helicoidal fígado: aumentado normal reduzido
 nódulos não sim _____

baço: aumentado normal rins normais alterados _____
 linfonodos não visibilizados sim _____

ascite não sim

(discreta, moderada, volumosa) _____

vasos colaterais visíveis: não sim

outras alterações

Tomografia Abdominal:

Arteriografia célio-mesent. (_____/_____/____): artéria hepática _____ tronco
 celíaco _____

veia porta

lipiodol: não sim

_____ R
adiog seios da face (____/____/____):

_____ M
amografia (> 30 anos) (____/____/____):

_____ Ci
ntilografia óssea (neoplasia) (____/____/____):

Tomografia cerebral

Ecocardiograma

Prova de esforço

(____/____/____):

_____ (____/____/____): valvas _____

Fração de ejeção _____% contratilidade _____ derrame

pericárdico: sim não Acinesias: sim não

Outros _____

(____/____/____): valvas

_____ Fração de ejeção

_____ % contratilidade _____ derrame pericárdico: sim não

Acinesias: sim não

Outros _____ (____/____/____):

Ecografia de stress(____/____/____):

_____ Cineangiocoronariografia (____/____/____):

_____ Cintilografia de perfusão (____/____/____):

_____ miocárdica

_____ Doppler carotidiano (____/____/____):

_____ **Endoscopia digestiva alta** (____/____/____): varizes de esôfago não sim -
número _____ calibre _____

_____ varizes do fundo gástrico não sim

teste da urease _____

Colonoscopia

varizes do fundo gástrico não sim

teste da rease

_____ (____/____/____):

Gasometria arterial (____/____/____): pH _____; pO₂ _____;
pCO₂ _____; HCO₃ _____

CONSULTAS ESPECIALIZADAS

Odontologia

Otorrinolaringologia Oftalmologia

Ginecologia

Ginecologia

Ginecologia

Psicologia

Fisioterapia

Hematologia

Neurologia

Anestesiologia

Cardiologia

Pneumologia

Anexo B – Protocolo anestésico para o transplante hepático

1 PREPARAÇÃO DA ANESTESIA

1.1 Pessoalmente ou por telefone:

1.1.1 Fazer a visita pré-anestésica e conversar com o cirurgião a respeito do paciente, da antibioticoterapia e da imunossupressão;

1.1.2 Banco de Sangue - confirmar reservas:

- 20 Ud de Concentrado de Hemácias (CH)
- 20 Ud de Plasma Fresco Congelado (PFC)
- 20 Ud de Plaquetas (PI)
- 20 Ud de Crioprecipitado (Crio);

1.1.3 Laboratório - relacionar os exames a serem realizados e reforçar a necessidade de rapidez na sua realização:

- Hematimetria
- Gasometria
- Lactato
- Testes da coagulação:
 - AP (RNI)
 - TTP
 - PI
 - Fibrinogênio
 - PDF (Produtos de degradação da fibrina), Dímero D
- Ionograma: Na^+ , K^+ , Ca^{++} iônico, Cl^- , Mg^{++}
- Glicose, Ureia, Creatinina;

1.1.4 Farmácia - drogas necessárias e preparo de 1 litro de albumina a 5% (conservar em geladeira até a utilização, durante as anastomoses).

1.2 Checar ou preparar:

1.2.1 Colchão térmico e manta térmica

1.2.2 Protetores para os membros e plástico para cobrir a cabeça do paciente

1.2.3 Bombas de infusão (3 a 4) e de aquecimento de soluções, com os devidos equipos

1.2.4 Bombas de infusão de seringa

- 1.2.5 Aquecimento de soro (estufa)
- 1.2.6 Vidros e seringas de coleta, identificados com o nome do paciente
- 1.2.7 Ficha de anestesia, ficha de exames per-operatórios e pedidos de exames
- 1.2.8 Aspirador de secreções (PACIENTE DE ESTÔMAGO CHEIO!!!)
- 1.2.9 Aparelho de anestesia com fluxômetros de ar e O₂
 - Funcionamento
 - Gases
 - Vazamento
 - Cal sodada (Trocar e drenar água)
 - Funcionamento do ventilador
 - Anestésico no vaporizador
- 1.2.10 Ligar monitor com três canais de pressão invasiva, canal de débito, ECG, Oxímetro, PNI (enquanto não houver PIA), analisador de gases e espirometria. Ajustar os ganhos e rotular os transdutores.
- 1.2.11 Ligar tromboelastógrafo – **110 V** – e o computador – **110 V**
- 1.2.12 Tubos traqueais com balonete de baixa pressão esterilizados
- 1.2.13 Sonda gástrica calibrosa
- 1.2.14 Vasoconstrictor nasal
- 1.2.15 Laringoscópio
- 1.2.16 Estetoscópio
- 1.2.17 Eletrodos
- 1.2.18 Cateteres venosos curtos #14 (2 unid), #16 (2 unid), #20 (2 unid)
- 1.2.19 Sistema de infusão rápida de sangue (CEC)
- 1.2.20 Desfibrilador

1.3 Montar

- 1.3.1 3 frascos de solução de Ringer-lactato com equipo comum e extensão de dupla via para veias periféricas
- 1.3.2 1 frasco de solução de Ringer-lactato com equipo comum e torneira de três vias para bainha do cateter de termodiluição

DE LUVAS:

1.3.3 Mesa auxiliar com campos estéreis, com:

- pacotes de compressas e gazeiras
- bandeja de Punção Venosa com
 - 2 conjuntos para monitorização invasiva (verificar compatibilidade com o monitor)
 - catéter venoso curto #20, para punção da artéria radial
 - introdutor do catéter de Swan-Ganz (só abrir o catéter de Swan-Ganz depois que o guia estiver colocado)

1.3.4 Conjunto para PIA (lavagem contínua sem heparina) – **Conectar no canal P1 do monitor**

1.3.5 Conjunto para PAP – **Conectar no canal P2 do monitor**

1.3.6 Encher os conjuntos com soro fisiológico, conectar e zerar os transdutores (com o auxílio de outro anestesista, sem luvas)

1.3.7 Montar o terceiro conjunto, para PVC, só depois que o catéter de Swan Ganz estiver posicionado - **Conectar ao canal P4 do monitor**

2 PREPARAÇÃO DA MEDICAÇÃO

2.1 Em Seringas:

- Propofol- 1,5 a 2,0mg/kg ou Ketamina - 2 mg/kg ou Etomidato 1 amp
- Rocurônio – 0,9 mg/kg ou Succinilcolina - 1 mg/kg
- Fentanil - 3-5 µg/kg
- Lidocaína - 1 mg/kg
- Cloreto de Cálcio - 2 seringas de 20 ml com uma ampola diluída para 20 (50 mg/ml)
- H₂CO₃ - 2 ampolas em seringa de 20 ml (**só para crianças**)
- Adrenalina 1:1.000: diluir em 20 ml (50 mcg/ml), duas seringas.
 - Rediluir 2 ml para 20 ml (5 mcg/ml), duas seringas. Se houver bomba de seringa, não é necessário rediluir, administrar bolus pela bomba
- Cefotaxima 2 g (no início da cirurgia) e 1 g de 8/8 horas (60 mg/kg)
- Ampicilina 2 g (no início da cirurgia) e 1 g de 6/6 horas (60 mg/kg)
- Metilprednisolona 500 mg (crianças: 15-30 mg/kg) no início das anastomoses e ao final da cirurgia

2.2 Em Bombas de Infusão:

- Noradrenalina: diluir 1 ampola em seringa de 20 ml - 200 mcg/ml (iniciar 1 mcg/min, 0,05 – 0,1 mcg/kg/min)

Adaptar as seringas em extensores de 120 cm e duas torneiras de três vias, e adaptar um soro para empurrá-las. De preferência, elas correm em via acessória do cateter de termodiluição; senão, na bainha

- Adrenalina: 1 ampola em seringa de 20 ml – 50 mcg/ml (iniciar 1 ml/h – 0,83 mcg/min), em vez da noradrenalina, se o paciente usar beta-bloqueador ou, por outro motivo, precisar de beta+alfa-agonista
- Fenilefrina 1 ampola em 20 ml
- Metaraminol 1 ampola em 20 ml
- Dobutamina 1 ampola em 20 ml
- Aprotinina 1 frasco de 50 ml em bomba de infusão
- Heparina 5000 UI em 20 ml – 250 UI/ml ou 10.000 UI em 250 ml – 40 UI/ml
- Bicarbonato de Sódio 5 % - não diluir, para adultos; infundir em veia central
- Fluconazol 200 mg/dia (6 mg/kg/dia), se: abertura do trato gastrointestinal; transfusão > 40 bolsas; infecção fúngica; insuficiência hepática aguda.

3 PUNÇÃO VENOSA E MONITORIZAÇÃO DO PACIENTE

- **Só chamar o paciente quando todo o material acima estiver preparado.**
- Colocação dos eletrodos: regiões supraescapulares direita e esquerda; linhas axilares posteriores direita (perna direita) e esquerda (perna esquerda) e na posição de V5, após desengordurar com éter e passar tintura de benjoim. (Os eletrodos nas costas machucam o paciente e dão um traçado péssimo)
- Se não houver veia puncionada, puncionar uma, de preferência no dorso da mão direita, com catéter curto # 22, #20 ou #18. Reservar as veias calibrosas para as punções seguintes.
- De acordo com os exames de coagulação e contagem de plaquetas, administrar PFC e plaquetas, prevenindo hemorragia nas punções arterial, venosa central e de veias calibrosas.
- Colocar o oxímetro de pulso e a braçadeira para medida de pressão não-invasiva.

4 INDUÇÃO, PUNÇÕES E MONITORIZAÇÃO

Geralmente, é feita indução de seqüência rápida.

Verificar funcionamento do aspirador e determinar quem fará compressão de cricóide e, se necessário, céfalo-declive.

Após opióide (fentanil 0,25 mg), o agente hipnótico costuma ser tiopental ou etomidato.

O relaxamento pode ser feito com succinilcolina ou rocurônio em doses suficientes para intubação em 90 s.

Introduzir cuidadosamente sonda oro-gástrica calibrosa

Proteger os olhos.

As punções devem ser feitas por pessoal bem treinado, em vista da gravidade dos pacientes.

Além da veia utilizada para indução, puncionar duas veias com cânulas #14 ou #16, de preferência no m.s.d.

A artéria radial (geralmente a esquerda) deve ser puncionada com cânula #20.

O cateter de termodiluição é introduzido, de preferência, pela veia jugular interna direita. Se não houver anestesistas experientes em quantidade suficiente, solicitar que algum cirurgião faça esta punção, para evitar perda de tempo.

Sugestão para infusões: veia menos calibrosa: infusão de aprotinina e heparina;

veias calibrosas: manter com solução salina, lentamente; em uma, instalar a bomba de infusão rápida e reservar a outra para infusões de componentes de sangue;

bainha do cateter de termodiluição: hidratação, de preferência com Ringer - lactato.

via acessória do catéter de termodiluição: (nor)adrenalina e dopamina + soro para empurrar.

Iniciar infusão de dopamina e (nor)adrenalina.

Organizar e identificar os equipos, numerar os frascos de soro.

Verificar posição da bolsa de urina, após sondagem vesical pelo cirurgião.

Verificar posicionamento do paciente, evitando pontos de pressão excessiva e hiperextensão de membrose e pescoço.

5 MANUTENÇÃO

Administrar nova dose de Fentanil, para evitar taquicardia pelo isoflurano.

Fazer exames laboratoriais de hora em hora ou quando necessário.

Medir diurese horária, procurando manter 1 ml/kg.h. Se a diurese for menor que 0,5 ml/kg.h, iniciar infusão de dopamina. Se a oligúria persistir, administrar furosemida ou/e manitol.

Manter as fichas de anestesia e de exames o mais atualizadas possível.

O uso de cristalóides é guiado pela natremia.

- Se estiver acima de 140 mEq/l, pode ser usado NaCl 0,9 %.
- Se estiver abaixo de 140 mEq/l e a kalemia estiver normal, usar solução de Ringer com lactato.
- Se houver hiperkalemia e a natremia estiver abaixo de 140 mEq/l, preparar solução de NaCl com a mesma concentração do plasma. 1 ml de NaCl a 20% tem 3,42 mEq.

Sugestão: ABD 500 ml; retirar 25 ml

Adicionar: 10 ml NaHCO₃ 8,4%

15 ml NaCl 20%

Conteúdo final: Na⁺: 122 mEq/L, Cl⁻: 102,6 mEq/L, HCO₃⁻: 20 mEq/L

Manter os padrões hemodinâmicos e metabólicos dentro de faixa presumivelmente

não prejudicial, com o mínimo de volemia possível. Se necessário, usar colóides (hidroxietilamido até 20 ml/kg) moderadamente.

Ventilar com oxigênio ou mistura oxigênio/ar, mantendo a FiO_2 em torno de 0,5 e a E_TCO_2 em torno de 30 mmHg ou mais baixa, de acordo com a gasometria, geralmente hiperventilando para compensar acidose metabólica.

Manter isoflurano em torno de 1,2 CAM, se possível.

Em grandes reposições sangüíneas, acompanhar o cálcio iônico e o intervalo QT. Repor fatores de coagulação só quando clinicamente indicados, i.e., com sangramento difuso, de acordo com o TEG.

A reposição de Cloreto de Cálcio é, em média, 1g/6 unidades de plasma ou concentrado de hemácias.

5.1 Fase pré-anepática

Antes da fase anepática, se for interrompido o fluxo sangüíneo das veias cava inferior e porta, geralmente é necessário aumentar a volemia. A administração de vasoconstrictor (aumentar noradrenalina) pode diminuir a exigência volêmica.

5.2 Fase anepática

Administrar metilprednisolona 500 mg (crianças: 20 mg/kg)

Se o fluxo sangüíneo pela cava inferior e pela porta estiver interrompido, a diurese cai muito ou zera. O débito cardíaco passa a suprir somente a parte superior do corpo.

Procurar manter os mesmos padrões da primeira fase. Tentar não repor fatores de coagulação, se for usado desvio veno-venoso.

Se houver hiperpotassemia, o melhor tratamento parece ser glicose+insulina (20 U ev, 500 ml a 5%).

5.3 Reperusão

Geralmente, pouco antes da reperusão, administrar 250 ml de bicarbonato de sódio a 5 % em veia central.

Aumentar a FiO_2 .

Devem estar preparadas bolsas de sangue ou a bomba de infusão rápida. Não hiper-hidratar o paciente antes, pois pode ocorrer hipertensão pulmonar.

À reperusão, um fica responsável pela injeção de $CaCl_2$ (bainha do SG), de acordo

com a onda T, e outro pela de Adrenalina (via proximal do SG), de acordo com PAM. Ao final, administrar metilprednisolona 500 mg.

DROGAS USADAS EM ANESTESIA VENOSA

| Opióides | INDUÇÃO mcg/kg | MANUTENÇÃO mcg/kg/min | MANUTENÇÃO mcg/kg/h |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Fentanil ("Dose Única") | 50 - 150 | | |
| Fentanil | 2 - 4 | 0,02 - 0,08 | 1,2 - 5,0 |
| Alfentanil | 10 - 50 | 0,5 - 2,0 | 30 - 120 |
| Remifentanil | 1 (em um minuto) | 0,5 - 2,5 | 30 - 150 |
| Sufentanil | 0,5 - 1 | 0,005 - 0,02 | 0,3 - 1,2 |
| Hipnóticos | INDUÇÃO mg/kg | MANUTENÇÃO mcg/kg/min | MANUTENÇÃO mcg/kg/h |
| Etomidato | 0,2 - 0,3 | | |
| Tiopental | 2 - 4 | | |
| Midazolam | 0,1 - 0,4 | 0,25 - 4 | 12,5 - 250 |
| Propofol | 1 - 3 | 100 - 200 | 6.000 - 12.000 |
| Ketamina | 0,5 - 2 | 25 - 75 | 1500 - 4500 |

ANEXO C – Protocolo cirúrgico do transplante hepático

| |
|---|
| Universidade Federal de Minas Gerais Hospital das Clínicas Instituto Alfa de Gastroenterologia |
| TRANSPLANTE DE FÍGADO |

RECEPTOR - ROTINAS DE ADMISSÃO PARA O TRANSPLANTE

| Nome | Registro | | | |
|--------------|-----------------|-------------|------------------------|-----------|
| | | | | |
| Idade | Estatura | Peso | Grupo Sang. ABO | Rh |
| | | | | |

A - PREPARO DO PACIENTE

1. Dieta suspensa
2. Pesar e medir
3. FC, FR, PA, temperatura axilar
4. *Swab* nasal, axilar, orofaringe, perianal
5. Banho com PVPI degermante
6. Tonsura axilar, torácica, abdominal, pubiana
7. Proteger proeminências ósseas com filmes transparentes

B - PROCEDIMENTOS

1. Reserva de sangue
 - 10 unidades de concentrado de hemácias
 - 10 unidades de plasma fresco congelado
 - 10 unidades de plaquetas

2. Exames radiográficos

Radiografia de tórax PA e perfil ortostatismo

Radiografia de seios da face AP e mento-naso

3. Exames laboratoriais

Hemograma, AP/RNI, plaquetas, PTT, fibrinogênio

Glicose, uréia, creatinina, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, CO₂, lactato

Amilase, lipase, albumina, bilirrubinas, AST, ALT, FA, GGT, LDH

4. Contactar nefrologia (BIP), urologia (BIP) – CENTRAL 138

5. Contactar CTI, farmácia, anestesia, bloco cirúrgico

Anexo D - Protocolo de imunossupressão no transplante hepático

GRUPO DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS

Instituto Alfa de Gastroenterologia
HC - UFMG

PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO

Transplante Hepático

Nome: _____ Registro: _____
 Nascimento: _____ Idade: _____ Peso: _____ quilos
 Indicação ao transplante: _____

| Data | DPO | Prednisona / Metilprednisolona | TACROLIMUS |
|----------------------|-------------|---|---------------------------------------|
| | dia 0 | 7 mg/kg X 2 (até max. 500mg X 2) > 1 hora antes da reperusão > ao término da cirurgia | |
| 01/01/00 A 02/01/00 | 1 A 2 DPO | 1,5 mg/kg/dia em 2 doses 2 vezes 0 | 0,15 mg/kg/dia em 2 doses 0 mg/dia |
| 03/01/00 A 08/01/00 | 3 A 8 DPO | 1,0 mg/kg/dia em 2 doses 2 vezes 0 | SEMPRE ÀS 8h E 20h |
| 09/01/00 A 14/01/00 | 9 A 14 DPO | 0,5 mg/kg/dia em 2 doses 2 vezes 0 | |
| 15/01/00 A 30/01/00 | 15 A 30 DPO | 0,3 mg/kg/dia em 2 doses 2 vezes 0 | |
| 31/01/00 A 29/02/00 | 31 A 60 DPO | 0,2 mg/kg/dia em 1 dose 1 vez 0 | Tx residual em torno de 10 a 15 ng/ml |
| 01/03/00 A 30/03/00 | 61 A 90 DPO | 0,1 mg/kg/dia em 1 dose 1 vez 0 | |
| A PARTIR DE 31/03/00 | 91 DPO >>>> | SUSPENDER PREDNISONA | |

Anexo E - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 244/08

**Interessado(a): Prof. Marcelo Dias Sanches
Departamento de Cirurgia
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de agosto de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Correlação entre os níveis de marcadores de resposta inflamatória e evolução pós operatória de transplante hepática**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo F - Apoio financeiro da Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG)



Relatório Final do Projeto

Processo Nº: **APQ-02106-09**

Identificação do Coordenador

Nome Completo

MARCELO DIAS SANCHES

Data de Nascimento

13/07/1964

Telefone de Contato

(31)3282-1531

Telefone Celular

(31)9976-4138

Endereço Residencial

Rua Caraça 211/1301

Bairro

Serra

Maior Titulação

Doutor

Instituição

UFMG

Banco

001 - BANCO DO BRASIL S A

Agência

18791

Endereço eletrônico do Currículo Lattes

<http://lattes.cnpq.br/9039210559942842>

Dados do Coordenador

Instituição de Trabalho Atual

Universidade Federal de Minas Gerais

Data de Admissão

01/03/2002

Área de Conhecimento

MEDICINA

Dados do Projeto

Título do Projeto

Correlação entre os níveis séricos de marcadores de resposta inflamatória e evolução pós operatória de transplante hepático

Área do Conhecimento

MEDICINA

Sub-Área do Conhecimento

CIRURGIA

Data de Início Prevista

01/05/2009

Data de Início Realizada

13/11/2009

Valor Outorgado

R\$ 28.889,70

Valor destinado a custeio

R\$ 18.255,77

Entidade Proponente

Universidade Federal de Minas Gerais

Unidade / Departamento / Setor

Faculdade de Medicina / Departamento de Cirurgia

Coordenador

MARCELO DIAS SANCHES

CPF

500.767.106-10

Município (Nasc.)

BELO HORIZONTE

Telefone Comercial

(31)3273-2251

E-mail

msanches@ufmg.br

CEP

30220260

Município

BELO HORIZONTE

Nome do Curso

Pós-graduação em Cirurgia

Ano

2001

Número da Conta

9075054

PIS/PASEP

Regime de Trabalho

Dedicação Exclusiva

Data de Término Prevista

30/04/2011

Data de Término Realizada

12/11/2011

Valor Executado

R\$ 30.453,08

Valor destinado a capital

R\$ 12.197,31

Anexo G – Protocolo transfusional no intraoperatório do transplante hepático

Concentrado de Hemácias:

Manter hemoglobina entre 8,5 e 10 g/dL, o que corresponde a um hematócrito de 25 a 30%.

Pacientes com menos de 30 kg – 10 mL do conc de Hm/kg

Concentrado de Plaquetas:

Dar preferência ao uso de plaquetas colhidas por aférese

Transfundir 1 unidade para cada 7 a 10 kg de peso do paciente ou uma plaqueta por aférese.

Parâmetros:

Plaquetometria < 50.000

Amplitude máxima < 30 mm (na ausência de fibrinólise ou heparina)

Se amplitude máxima entre 30 e 40 mm usar DDAVP na dose de 0,3 mcg/kg EV diluído em soro fisiológico (50 mL) correr em 30 minutos.

Plasma Fresco Congelado:

Transfundir 20 mL de PFC para cada kg de peso do paciente

Parâmetros:

Tempo de Reação (R) > 35 mm (na ausência de fibrinólise ou heparina)

Pode-se testar a necessidade do PFC correndo em um dos canais do TEG o sangue total 0,33 mL com 0,03 mL de PFC.

Crioprecipitado:

Transfundir 1 unidade para cada 4 a 7 kg de peso do paciente

Parâmetros:

Ângulo (α) < 25° com amplitude máxima >30 mm (na ausência de fibrinólise ou heparina)

Apêndice A - Variáveis clínicas e laboratoriais do receptor submetidas à análise

- a) STNF-R1 em sete diferentes momentos.
- b) STNF-R2 em sete diferentes momentos.
- c) Idade.
- d) Gênero.
- e) Índice de massa corpórea (IMC), sendo definido como obesidade o valor superior ou igual a 30 kg/m².
- f) MELD.
- g) Níveis de hemoglobina pré-operatória.
- h) Níveis de plaqueta pré-operatória.
- i) Níveis de sódio pré-operatório.
- j) Função renal pré-operatória, definida como normal o *clearance* de creatinina pré-operatório superior a 70 mL/min, calculado pela equação de *Cockcroft-Gault*⁽⁵³⁾.
- k) Doença hepática.
- l) Existência de hepatocarcinoma.
- m) Solução de conservação do enxerto.
- n) Realização de anastomose portocava temporária.
- o) Tempo de isquemia fria (minutos).
- p) Tempo de fase anepática (minutos).
- q) Duração da operação (minutos).
- r) Transfusão de hemocomponentes no intraoperatório.
- s) Valor máximo de alanina aminotransferase (ALT) nas primeiras 24h do término do TH.
- t) Valor máximo de aspartato aminotransferase (AST) nas primeiras 24h do término do TH.
- u) Valor máximo de lactato nas primeiras 24h do término do TH.
- v) Valor máximo de bilirrubina total (BT) nas primeiras 24h do término do TH.
- w) Tempo de permanência no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) (dias).
- x) Tempo de internação hospitalar (dias).
- y) Infecção comprovada por cultura.

Essas variáveis explicativas foram correlacionadas com as variáveis-desfecho:

1. Óbito em 30 dias.
2. Óbito em um ano.
3. Insuficiência renal pós-operatória, definida como necessidade de realização de hemodiálise em 30 dias após o TH.

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Por meio deste informamos que estamos desenvolvendo uma pesquisa no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com o interesse de correlacionar os níveis de marcadores de resposta inflamatória com a evolução do paciente após o transplante de fígado. Como se sabe, o transplante de fígado é mundialmente considerado a única forma de tratamento efetivo para a doença hepática avançada; e anualmente mais de 5.000 pacientes recebem transplante de fígado em todo o mundo. O índice de sucesso para essa cirurgia é superior a 86% no primeiro ano de vida e as principais complicações imediatas relacionadas a ela são sangramento, mau funcionamento dos rins, formação de trombos nas artérias e veias, não funcionamento imediato do fígado e episódios de rejeição. A maioria das complicações ocorre nas primeiras semanas após o transplante. Sabe-se que a resposta inflamatória exagerada pode contribuir para a ocorrência dessas complicações. Estudo recente mostrou que os pacientes que apresentaram má evolução após cirurgia cardíaca já possuíam no pré-operatório aumento desses marcadores de resposta inflamatória.

O objetivo deste estudo é medir os níveis desses marcadores (receptor solúvel de fator de resposta tumoral 1 e 2 e antagonista de receptor de interleucina 1) a partir da coleta de amostra do seu sangue em diferentes etapas da cirurgia e nas primeiras 24 horas após o término do transplante e correlacionar com possíveis complicações que possam ou não ocorrer após a sua cirurgia.

Este estudo não envolve qualquer risco ou custo adicional para você, e a sua identidade será mantida em sigilo. Será garantido a você o direito de recusa a participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se que receberá os mesmos cuidados para sua recuperação, independentemente da participação ou não no trabalho, tendo assim garantida sua assistência médica.

Lembramos que este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Eu, _____,

Concordo em participar do estudo **“Correlação entre os níveis de marcadores de resposta inflamatória e evolução pós-operatória de transplante**

hepático”, conduzido por Bruno Salomé de Moraes, médico anesthesiologista do grupo de transplante de fígado do Hospital das Clínicas da UFMG, e pelo Doutor Marcelo Dias Sanches, médico-cirurgião do grupo de transplante de fígado do Hospital das Clínicas da UFMG. E dou meu consentimento para que eu seja submetido ao protocolo de pesquisa.

Tenho conhecimento de que fui relacionado para participar da pesquisa de forma voluntária.

Assinei e recebi uma cópia desta autorização.

Data e local: _____

Assinatura do paciente:

Assinatura do pesquisador:

Bruno Salomé de Moraes - Anesthesiologista do Grupo de Transplantes do Hospital das Clínicas da UFMG

Telefones: XXXXXXXXX - Residência: XXXXXXXXX

Marcelo Dias Sanches – Cirurgião do Grupo de Transplantes do Hospital das Clínicas da UFMG

Telefones: XXXXXXXXX – Residência: XXXXXXXXX

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Pres. Antônio Carlos, 6.627 – Unidade Administrativa II - 2º andar- sala 2005 –
Cep 31270-910 – BH – MG Telefax (031) 34094592 e-mail: coep@prpq.ufmg.br