

THAÍS GOMES CASALI

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO ENXERTO APÓS USO DA SOLUÇÃO DE
CONSERVAÇÃO IGL1 OU UW NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Belo Horizonte
Minas Gerais - Brasil
2013

THAÍS GOMES CASALI

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO ENXERTO APÓS USO DA SOLUÇÃO DE
CONSERVAÇÃO IGL1 OU UW NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dissertação 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 Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual

Linha de Pesquisa: Resposta Inflamatória nos Aloenxertos

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil

2013

THAÍS GOMES CASALI

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO ENXERTO APÓS USO DA SOLUÇÃO DE
CONSERVAÇÃO IGL1 OU UW NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

Dissertação apresentada e defendida perante Comissão Examinadora constituída pelos
Professores:

Prof. Dr. Wellington Andraus

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima

Prof. Dr. Cristiano Xavier Lima

Profa. Dra. Vivian Resende

Belo Horizonte, 21 de outubro de 2013.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

VICE-REITORA: Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Dr. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Dr. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

SUBCOORDENADORA DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA: Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA: Prof. Dr. Roberto Eustáquio Santos Guimarães

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

SUB-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA: Profa. Dra. Ivana Duval de Araujo

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Profa. Dra. Ivana Duval de Araujo

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Renato Santiago Gomez

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Sumara Marques Barral - representante discente

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima, pela dedicação ao Serviço de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da UFMG, pela grande oportunidade concedida e pelo exemplo de formação humana e cirúrgica.

Ao meu marido, Thiago Cardoso Vale, pela paciência durante esta etapa árdua e por me mostrar o caminho para a pesquisa.

Aos meus pais e minha irmã, pelo incentivo, pela compreensão e pelo apoio em todos os momentos de minha vida.

Aos colegas da Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da UFMG, por compreenderem a importância dessa etapa em minha formação e por me ajudarem a conciliar pesquisa e formação assistencialista.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A solução da Universidade de Wisconsin (UW) permanece como referência para comparação com novos produtos para conservação dos enxertos. A solução do Instituto Georges Lopez (IGL1) mostrou resultados satisfatórios em estudos europeus: a integridade dos hepatócitos foi mais preservada do que quando foi usada a solução UW, havendo redução do dano ao parênquima celular. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** O estudo, de caráter prospectivo randomizado, avaliou 43 transplantes hepáticos nos seguintes aspectos: perfil clínico e laboratorial dos doadores, níveis de enzimas hepáticas e complicações após o transplante. Diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Em 21 casos foi utilizada a solução UW e nos demais 22 foi utilizada a solução IGL1. Os dois grupos de doadores apresentaram perfil semelhante, não havendo diferenças significativas quanto à situação clínica, hemodinâmica e laboratorial dos mesmos. Os níveis de AST, ALT, LDH e bilirrubina total nos receptores apresentaram valores semelhantes quando realizada a comparação entre os grupos UW e IGL1. A trombose da artéria hepática foi evidenciada em apenas um caso no total, do grupo UW. Os índices de Disfunção do Enxerto (DE), Não Funcionamento Primário do Enxerto (NFPE) e óbitos foram semelhantes nos dois grupos. A estenose biliar esteve aproximadamente quatro vezes mais presente no grupo UW (19% do grupo) do que no grupo IGL1 (4,5% do grupo), sem alcançar diferença significativa ($p > 0,05$). A incidência de estenose biliar, no entanto, foi significativamente mais elevada no grupo UW considerando apenas transplantes cujos doadores têm menos que 60 anos de idade ($p = 0,048$). **CONCLUSÃO:** A solução IGL1 apresentou resultados semelhantes aos demonstrados pela solução UW em relação às repercussões clínicas na população brasileira. A maior incidência de estenose biliar no grupo UW deve ser pesquisada em estudos com maior casuística e direcionados para o tema.

Palavras-chave: Solução IGL1. Soluções para Preservação de Órgãos. Transplante de Órgãos. Transplante de Fígado. Complicações Pós-Operatórias.

ABSTRACT

BACKGROUND: Wisconsin University (UW) solution remains as a reference for comparison between new products for graft preservation. Georges Lopes Institute (IGL1) solution had demonstrated good results in European studies: hepatocyte integrity was better preserved when compared to the UW solution and cellular parenchymal damage was reduced.

METHODS: This randomized prospective study evaluated 43 liver transplants and analyzed the following data: clinical and laboratory profile of donors, liver enzymes levels and post-transplant complications. Statistical significance was considered when $p < 0.05$.

RESULTS: UW was used in 21 cases whereas 22 used IGL1 preservation solution. Both donors groups had a similar clinical, hemodynamic and laboratory profile, without significant statistical differences. AST, ALT, LDH and total bilirubin levels had similar values when both groups were compared. Hepatic artery thrombosis was evidenced in only one case which received the UW solution. Allograft dysfunction, primary nonfunction and death indices were similar between groups. Biliary strictures were approximately four times more prevalent in the UW group (19%) as compared to IGL1 (4.5%), $p > 0.05$. Biliary stricture incidence, however, was significantly higher in the UW group when a subgroup transplants from donors of less than 60 years of age was considered ($p = 0.048$).

CONCLUSION: IGL1 solution had similar results to UW solution with regard to postoperative clinical outcomes in Brazilian population. Biliary strictures' higher incidence in the UW solution should be further studied in a larger sample and with a focused methodology.

Keywords: IGL1 solution. Organ Preservation Solutions. Organ Transplantation. Liver transplantation. Postoperative Complications.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos doadores por faixas etárias, gênero e intensidade de esteatose na avaliação macroscópica de acordo com o emprego da solução IGL1 ou UW para conservação do enxerto.....	24
Tabela 2 - Média e desvio padrão para idade, peso, natremia e pH dos doadores antes da captação de acordo com o emprego da solução IGL1 ou UW para conservação do enxerto.....	25
Tabela 3 - Valores de enzimas hepáticas do doador em momento antes da captação de acordo com a solução de conservação IGL1 ou UW empregada para perfusão do enxerto hepático.....	25
Tabela 4 - Distribuição dos doadores de acordo com a faixa do DRI que se encontram e com a solução de conservação empregada.....	26
Tabela 5 - Tempos operatórios observados nas cirurgias de captação de órgão e de transplante de acordo com o emprego da solução de conservação UW ou IGL1 para perfusão do enxerto.....	26
Tabela 6 - Distribuição por faixas etárias e gênero dos receptores de enxerto hepático conforme a solução de conservação empregada.....	27
Tabela 7 - Distribuição de 43 receptores de acordo com a doença que indicou o transplante hepático e a solução de conservação empregada.....	28
Tabela 8 - Necessidade e volume de transfusão de CH, plasma e plaquetas em 43 receptores acompanhados durante transplante hepático com uso da solução IGL1 ou UW para perfusão do enxerto.....	28
Tabela 9 – Média ou mediana do nível de enzimas hepáticas e bilirrubina total no sangue nos primeiros sete dias pós-operatórios do transplante hepático, apresentados pelos receptores distribuídos em grupos UW e IGL1 de acordo com a solução de conservação empregada.....	30
Tabela 10 - Tempo de permanência em CTI e de permanência hospitalar para receptores em pós-operatório de transplante hepático divididos em grupos IGL1 ou UW de acordo com a solução utilizada para perfusão do enxerto.....	31
Tabela 11 - Frequência de complicações pós-operatórias e óbito em 43 pacientes após transplante hepático com emprego da solução IGL1 ou UW para perfusão do enxerto.....	31
Tabela 12 - Incidência de estenose biliar em receptores de enxertos hepáticos cujos doadores têm menos de 60 anos de idade, e distribuição dos mesmos em grupos IGL1 e UW de acordo com a solução de conservação empregada.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CH	Concentrado de Hemácias
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DE	Disfunção do Enxerto
DP	Desvio Padrão
DPO	Dia pós-operatório
DRI	Índice de Risco do Doador
GGT	Gama glutamil transferase
HTK	Solução Custodiol (Histidina triptofano ketogluturato)
IGL1	Solução do Instituto Georges Lopez - 1
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDH	Desidrogenase láctica
n	Número de casos
NFPE	Não Funcionamento Primário do Enxerto
p	Nível de significância
PEG	Polietilenoglicol
pH	Potencial hidrogeniônico
UW	Solução Universidade de Wisconsin
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
cm	Centímetros
g	Gramas
h	Horas
kg	Quilogramas
L	Litros
m ²	Metro quadrado
mcg	Microgramas
mmol	Milimol
mEq	Miliequivalência
mg	Miligramas
min	Minutos
ml	Mililitros
U	Unidades

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO	17
3 RELEVÂNCIA	18
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	19
4.1 Critérios de Inclusão	19
4.2 Critérios de Exclusão	20
4.3 Variáveis relacionadas ao Enxerto	20
4.4 Variáveis relacionadas ao Receptor	21
4.5 Análise Estatística	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Organização dos Grupos UW e IGL1	23
5.1.1 Variáveis relacionadas aos Doadores.....	23
5.1.2 Variáveis relacionadas aos Receptores.....	27
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÃO	40
8 REFERÊNCIAS	41
9 APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO COM AS VARIÁVEIS DO ESTUDO..	44
10 APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	46
11 APÊNDICE C – TÉCNICAS CIRÚRGICAS EMPREGADAS	47
12 APÊNDICE D – ARTIGO CIENTÍFICO	49
13 ANEXO A - CERTIFICADO DO COEP	63
14 ANEXO B – COMPOSIÇÃO QUÍMICA DAS SOLUÇÕES	64

1 INTRODUÇÃO

A primeira tentativa de transplante de fígado em humanos foi realizada em 1963 nos Estados Unidos, por Thomas Starzl¹. A paciente era uma criança de três anos, portadora de atresia de vias biliares, que faleceu no intraoperatório por sangramento não controlado. Após o primeiro caso, foram realizadas várias tentativas em diferentes países por inúmeros autores, mas só em 1967 Starzl *et al.*² descreveram o primeiro caso de transplante hepático bem sucedido. Tratava-se de uma menina de dois anos de idade, portadora de um colangiocarcinoma, que veio a falecer 13 meses mais tarde em decorrência de metástases da doença original.

Com o aprimoramento da técnica cirúrgica e desenvolvimento das bases da imunossupressão pós-operatória, o número de transplantes hepáticos bem sucedidos cresceu vertiginosamente. Em 1983 já haviam sido realizados mais de 500 transplantes no mundo todo, o que motivou a definição de uma reunião de consenso³ para nortear as indicações do transplante. A partir de então, o transplante hepático passou a ser considerado procedimento terapêutico e não mais experimental.

Em 1987, foi dado outro grande passo na evolução do transplante hepático: Folkert O. Belzer⁴, da Universidade de Wisconsin, desenvolveu a solução de conservação Viaspan® (também conhecida como UW), a qual permitia uma adequada preservação do enxerto hepático mesmo com um maior tempo de isquemia, incentivando a captação de doadores oriundos de regiões distantes e resultando no aumento do número de transplantes.

Estudos posteriores⁵ comprovaram a eficácia da solução UW na preservação de órgãos, que se mostrou capaz de conservar enxertos renais por 72 horas e o fígado de cães por até 48 horas⁴, tornando-a referência para comparação com novos produtos para conservação dos enxertos. A perfusão rápida da solução de preservação permite o resfriamento do órgão à temperatura próxima a 4° C, principal estratégia para minimizar a isquemia.

A solução UW ainda permanece como padrão no transplante hepático, apesar de algumas desvantagens que podem ser atribuídas à sua composição química. Ela apresenta como

características principais: a) alta viscosidade, devido aos agentes metabolicamente inertes como lactobionato e rafinose b) presença do hidroxietilamido c) elevada concentração de potássio d) ação dos agentes anti-radicais livres glutathione, alopurinol e adenosina. Uma desvantagem bastante discutida seria o preço, ainda considerado alto levando-se em conta o volume a ser perfundido em cada enxerto. Sua alta viscosidade pode constituir uma desvantagem, visto que estaria relacionada à perfusão sinusoidal insuficiente, resultando em distúrbios na microcirculação⁶.

Antes do uso da solução UW em larga escala, a conservação de enxertos hepáticos era realizada predominantemente com a solução Collins[®] ⁷ ou Eurocollins. Esta mimetizava o meio intracelular em sua composição de eletrólitos, sendo a glicose seu agente osmótico principal. Esta talvez seja sua maior desvantagem, visto que a glicose leva a edema celular importante, limitando a conservação a um tempo de isquemia muito curto. Desta forma, a solução UW demonstrou ser superior à Eurocollins pela diminuição dos índices de função retardada do enxerto de 33% para 23%⁸.

A Solução HTK, ou Custodiol[®], foi criada por H.J. Brettschneider ⁹ em 1980. Esta solução ainda é utilizada, porém em menor escala. Ela se caracteriza pela menor concentração de potássio (9 mmol/L), o que seria uma vantagem quando comparada à UW pelo menor risco de parada cardíaca por hipercalemia. Outra vantagem seria a baixa viscosidade, tornando seu fluxo três vezes mais rápido que aquele proporcionado pela solução UW no momento da infusão¹⁰.

A Solução Celsior[®], desenvolvida especificamente para o transplante cardíaco, vem ganhando espaço no transplante hepático por oferecer algumas vantagens quando comparada à Solução UW. Entre elas, a fórmula com alta concentração de sódio e baixa de potássio, que previne a hipercalemia aguda e parada cardíaca após reperfusão. O edema intracelular é evitado pela ação do manitol e do lactobionato. Além disso, também há agentes que combatem os radicais livres de oxigênio (glutathione reduzida, histidina e manitol). Sua menor viscosidade também permitiria um fluxo rápido no momento da perfusão¹¹.

Embora atualmente a solução de melhor conceito seja a UW, estudos recentes têm demonstrado que as soluções Custodiol® e Celsior® apresentam os mesmos resultados quanto à evolução clínica dos pacientes e os índices de complicações, especialmente quando o tempo de isquemia fria não é prolongado^{6, 10}. Em estudo experimental, Celsior® e UW foram igualmente efetivos na prevenção da morte celular até 16 horas de isquemia fria, sendo o Custodiol® considerado menos efetivo que ambos. Porém, após 24 horas de isquemia fria, há melhores resultados na conservação do enxerto com a solução UW¹².

A solução Instituto Georges Lopez (IGL1), objeto de estudo deste trabalho, foi desenvolvida na Europa em 2005, inicialmente usada na preservação de enxertos renais¹³. Mais tarde, mostrou resultados satisfatórios em estudos experimentais: a integridade dos hepatócitos foi mais preservada do que quando foi usada a solução UW, havendo redução do dano ao parênquima celular¹⁴. Ela traz em sua composição o polietilenoglicol (PEG) como biopolímero, o que resulta em uma viscosidade menor quando comparada à solução UW (Anexo A). Além disso, em sua fórmula há a inversão nas concentrações de sódio e potássio em relação à solução UW. Essas duas características demonstraram ser benéficas ao diminuir o dano microcirculatório e, conseqüentemente, a lesão de isquemia-reperfusão. Estudos têm demonstrado que a solução IGL1 também diminui a resposta inflamatória, o dano mitocondrial e a lesão hepatocelular, quando comparada à solução UW^{15 16}.

Além da importância da atuação da solução de conservação para o sucesso do transplante, outros fatores também foram descritos como intervenientes no resultado do transplante do fígado. A idade, o sexo do doador e o tempo de reanimação a qual foi submetido, suas condições clínicas de pressão arterial e perfusão tecidual, a necessidade do uso de aminas vasoativas, a porcentagem de infiltração gordurosa do fígado, o nível sérico de enzimas hepáticas e o tempo de isquemia ao qual o enxerto foi submetido foram todos incriminados na incidência de disfunção do enxerto após o transplante¹⁷.

Os tempos de isquemia quente e isquemia fria têm sido definidos como fatores de risco independentes para mortalidade. Em estudo no qual foram avaliados 34.664 transplantes, identificou-se que o tempo de isquemia total (isquemia fria e quente) maior que 13 horas foi associado a um aumento significativo na mortalidade no terceiro mês e primeiro ano pós-operatório¹⁸. Já Cameron *et al.*, em uma análise retrospectiva de mais de mil casos,

evidenciou que o tempo de isquemia fria maior que 10 horas e o tempo de isquemia quente maior que 40 minutos atribuía um prejuízo significativo ao resultado do transplante¹⁹.

A presença de esteatose no enxerto também parece influenciar o resultado do transplante. Há dois tipos de esteatose: microvesicular e macrovesicular. Na primeira a esteatose é percebida na forma de vários vacúolos pequenos no citoplasma enquanto, na segunda, há apenas um grande vacúolo que preenche o citoplasma e desloca o núcleo do hepatócito. A esteatose microvesicular parece exercer pouca influência negativa sobre o enxerto, mas a esteatose hepática macrovesicular resulta na obstrução parcial ou completa dos sinusóides hepáticos²⁰. Conseqüentemente, há redução importante no fluxo sanguíneo com prejuízo à microcirculação, o que pode justificar a má tolerância dos fígados esteatóticos à isquemia fria, levando ao dano mitocondrial grave e maior produção de espécies reativas de oxigênio. Esses fatores tornam o fígado esteatótico mais suscetível à lesão de isquemia – reperfusão¹⁵.

Embora já seja bem estabelecido que tais condições ofereçam maior risco de disfunção do enxerto, a escassez de doadores considerados ótimos para a captação e a demanda crescente por transplantes de fígado fizeram com que se difundisse o conceito de “critérios estendidos”. Feng *et al.*²¹ publicaram estudo, em 2006, que procurava determinar os principais critérios de risco de disfunção do enxerto no pós-operatório. Após análise de mais de vinte mil transplantes, foi criado o “Índice de Risco do Doador” (DRI), constituído de oito fatores: idade, raça, altura, causa do óbito, doador vivo ou após parada cardíaca, tempo de isquemia fria, distância da captação ao centro de transplante e enxerto parcial ou total.

Alguns trabalhos demonstraram outros fatores considerados de risco para disfunção do enxerto: idade maior que 65 anos, cuidados de terapia intensiva por mais que 7 dias, índice de massa corpórea (IMC) maior que 30 kg/m², esteatose hepática maior que 40% à biopsia, sódio sérico maior que 165 mmol/L, níveis de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) maior que três vezes o normal, bilirrubina sérica maior que 3 mg/dl, sorologia positiva para Hepatite B ou Hepatite C, sepse, meningite, história de neoplasia extra-hepática, história prévia de abuso de drogas.^{18, 22}

Quando a solução UW foi desenvolvida, há cerca de trinta anos, havia um cenário diferente de doadores, pois o fígado só seria selecionado após serem analisados critérios que

confirmassem a ausência de esteatose e as boas condições do doador no que diz respeito aos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos. Porém, devido à demanda crescente pelo transplante e falta de órgãos que cumprissem todos esses critérios, nota-se um aumento da seleção de doadores com critérios estendidos. Esses enxertos apresentam menor tolerância à isquemia, com tendência a maiores índices de lesão de isquemia – reperfusão²³.

A lesão de isquemia - reperfusão é a causa principal, tanto do Não Funcionamento Primário do Enxerto (NFPE), quanto da Disfunção do Enxerto (DE)²³. 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 ao colapso do metabolismo energético, com acúmulo de lactato e alterações na homeostase do cálcio.²³

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos²⁴, durante o ano de 2012 foram realizados 1597 transplantes hepáticos no Brasil. Devido aos maiores incentivos dados pelo governo, é crescente o número de transplantes hepáticos realizados no país, embora atenda apenas cerca de 30% da necessidade anual. Ainda é grande o número de pacientes que morrem sem conseguir o transplante. No Brasil, em março de 2013, havia 1.240 pessoas na fila do transplante hepático. Em Minas Gerais, no primeiro trimestre de 2013, das 122 notificações de possíveis doações, 61% foram considerados “não doadores”.

Nos Estados Unidos, em 2011 havia 16.107 pacientes na fila, porém apenas 6.341 transplantes foram realizados. Nesse período, 1.589 pacientes morreram enquanto esperavam a doação e outros 1.349 pacientes foram retirados da lista devido a más condições clínicas para serem submetidos ao procedimento cirúrgico²⁵. Especificamente no Brasil, país de etnia miscigenada com maior número de doadores em estado clínico precário, considerados limítrofes para a aceitação para o transplante, é possível encontrar, além de maior grau de esteatose, elevada incidência do uso de aminas vasoativas, longa permanência hospitalar até a coleta dos órgãos e condições clínicas prévias menos assistidas que os doadores europeus estudados. Tais condições precárias encontradas em nossa população possivelmente predispõem à maior lesão de isquemia – reperfusão.

2 OBJETIVO

- Comparar as repercussões clínicas e complicações pós-operatórias em receptores de enxertos hepáticos perfundidos com solução IGL1 ou solução UW.
- Avaliar a eficácia do emprego da solução IGL1 na população estudada.

3 RELEVÂNCIA:

Ainda não há no Brasil importantes estudos sobre a evolução dos pacientes transplantados com uso da solução IGL1. Devido à maior quantidade de doadores limítrofes e com critérios estendidos em nossa população, é fundamental avaliar se esta solução ainda assim apresentará os resultados satisfatórios evidenciados nos trabalhos europeus.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO:

O estudo foi conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de outubro de 2011 a maio de 2013, sendo avaliados 43 transplantes hepáticos. O estudo foi de caráter prospectivo do tipo ensaio clínico.

O método do estudo foi caracterizado pela amostragem aleatória simples, em que uma vez aceito um doador para retirada do enxerto, realizava-se sorteio para determinar qual a solução a ser empregada para a perfusão: UW ou IGL1. O sorteio foi realizado sempre da mesma maneira, por randomização simples. Assim, a população de estudo foi dividida aleatoriamente em dois grupos, de modo a torná-las comparáveis e evitar o viés de seleção.

Todos os receptores tiveram seus dados coletados e catalogados em fichas previamente padronizadas (Apêndice A). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em março de 2011, por meio do parecer número ETIC 0660.0.203.000-11 (Anexo B) e está sob o cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki. Os pacientes que concordaram em participar do estudo receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B).

A solução sorteada foi utilizada na perfusão do órgão, durante cirurgia para captação. A cirurgia de implante e a cirurgia de banco também foram realizadas conforme técnica que foi mantida durante todo o período de estudo para ambas as soluções de conservação empregadas. (Apêndice C).

4.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, convocados para transplante de fígado no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de outubro de 2011 a maio de 2013, com emprego das soluções UW ou IGL1 na perfusão do enxerto.

4.2 Critérios de Exclusão

- Recusa em participar do estudo
- Retransplantes por NFPE

4.3 Variáveis relacionadas ao enxerto

Para todos os doadores foi calculado o DRI, utilizando-se calculadora virtual confeccionada pelo Cincinnati Children's Hospital Medical Center²⁶.

Os seguintes dados clínicos e laboratoriais dos doadores foram estudados: idade, sexo, peso, IMC, dose de noradrenalina administrada no momento da captação, níveis de sódio, creatinina, bicarbonato e pH no sangue, além da dosagem sanguínea das enzimas hepáticas AST, ALT e GGT. Em relação à idade, os doadores foram divididos nas faixas etárias: menor que 40 anos, de 40 a 49 anos, de 50 a 59 anos e maior que 60 anos.

Foram coletados os seguintes dados referentes à captação: horário do clampeamento da aorta, solução de conservação empregada e grau de esteatose em avaliação macroscópica do fígado retirado. A avaliação macroscópica da esteatose foi classificada em grau zero = ausência de esteatose, grau 1 = esteatose leve, grau 2 = esteatose moderada e grau 3 = esteatose grave.

Foram registrados o tempo de isquemia fria, isquemia quente, fase anepática e a duração do transplante. A isquemia fria foi definida pelo intervalo entre o clampeamento da aorta na captação do enxerto até o momento da reperfusão portal do enxerto no receptor. Já a isquemia quente foi definida como o intervalo entre o início da anastomose da veia cava do enxerto até a reperfusão portal do mesmo. A fase anepática é compreendida do momento em que há clampeamento da porta do receptor até a reperfusão portal do enxerto. A duração do transplante compreende desde a primeira incisão até o último ponto da sutura na pele.

4.4 Variáveis relacionadas ao receptor

Os dados clínicos e laboratoriais do receptor foram colhidos nos seguintes momentos: um dia antes do transplante, seis horas após o término do transplante e do primeiro ao sétimo dias pós-operatórios (nas coletas a cada 24 horas desde o término do transplante). Os receptores foram avaliados clinicamente durante toda a internação hospitalar e por meio de consultas regulares após a alta, de forma a detectar as complicações tardias.

Os receptores foram divididos em gênero e faixas etárias: idade menor que 40 anos, entre 40 e 50 anos e idade maior que 50 anos. Foram registrados dados antropométricos (peso, altura, IMC) pré-operatórios e indicação ao transplante. Após o transplante foram colhidos os seguintes dados laboratoriais: níveis de AST, ALT, LDH e bilirrubinas totais. Foi registrado o volume de noradrenalina administrado em bomba de infusão contínua ao completar 24 horas pós-operatórias.

Pesquisou-se o volume de hemoderivados transfundido (concentrado de hemácias, plasma e plaquetas) durante a operação, o tempo de internação em CTI (horas) e internação hospitalar (dias), assim como a incidência de complicações pós-operatórias: DE, NFPE, trombose arterial, complicação biliar e óbito.

A DE foi definida como o pico sérico de AST maior que 1500 U/L e/ou ALT maior que 1000 U/L nos sete primeiros dias de pós-operatório, refletindo um mau funcionamento dos hepatócitos e lesão celular²⁷. O NFPE foi definido como a indicação de retransplante em até 72 horas após o transplante devido à má função do enxerto, estabelecida pelo examinador²⁷.

Definiu-se como complicação biliar a presença de estenose de vias biliares. Todos os pacientes com suspeita de estenose biliar devido à elevação de enzimas hepáticas e bilirrubinas foram submetidos a colangiressonância ou colangiografia endoscópica para confirmação do diagnóstico.

4.5 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de Komolgorov-Smirnov para verificação da normalidade. Foram aplicados os testes estatísticos adequados para variáveis contínuas ou nominais.

Para variáveis de distribuição normal, foi utilizado o Teste t de Student e para variáveis de distribuição não-normal o teste de Mann-Whitney. Variáveis nominais foram examinadas pelo teste do Qui-quadrado. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana, mínimo e máximo. Diferenças foram consideradas significativas quando o valor de “p” foi menor que 0,05.

Foi utilizada ferramenta estatística para desenvolvimento do cálculo amostral²⁸ no estudo das repercussões clínicas e complicações apresentadas pelos receptores.

5 RESULTADOS:

Durante o período do estudo, foram realizados 94 transplantes hepáticos em 87 pacientes no Hospital das Clínicas da UFMG. Foram excluídos seis pacientes menores de 18 anos e sete retransplantes. Trinta e seis pacientes foram excluídos por não ter sido usado nenhuma das duas soluções em estudo: vinte e cinco destes foram perfundidos com solução Celsior e onze com a solução HTK. Em dois casos não houve comunicação entre a equipe da captação e o pesquisador em tempo hábil para que houvesse a coleta dos dados e o acompanhamento do paciente.

5.1 Organização dos grupos UW e IGL1

Foi estudada amostra de 43 pacientes e seus respectivos doadores: em 21 casos foi utilizada a solução UW e nos demais 22 foi utilizada a solução IGL1. Nenhum paciente abordado recusou-se a participar do estudo.

5.1.1 Variáveis relacionadas aos doadores

Os dois grupos de doadores apresentaram perfil semelhante, não havendo diferenças significativas quanto à situação clínica, hemodinâmica e laboratorial dos mesmos.

No momento da captação, os grupos recebiam doses de noradrenalina semelhantes (UW 0,1mcg/kg/min, valores entre 0-0,76 mcg/kg/min; IGL1 0,095 mcg/kg/min, valores entre 0-1,38 mcg/kg/min, $p=0,41$). Os doadores foram distribuídos em grupos etários e quanto ao grau de esteatose à avaliação macroscópica. Não houve caso aceito para transplante hepático que apresentava esteatose grave à avaliação macroscópica. Tabela1

Tabela 1: Distribuição dos doadores por faixas etárias, gênero e intensidade de esteatose na avaliação macroscópica de acordo com o emprego da solução IGL1 ou UW para conservação do enxerto

	IGL1		UW		p Ω	
	Categoria	n	%	n		%
Idade dos Doadores	≤40 anos	8	36,4	9	42,9	0,60
	>40 anos	14	63,6	12	57,1	
	≤50 anos	13	59,1	15	71,4	0,57
	>50 anos	9	40,9	6	28,6	
	≤60 anos	21	95,4	20	95,2	0,22
	>60 anos	1	4,6	1	4,8	
Distribuição por gênero	F	13	59,1	10	47,6	0,62
	M	9	40,9	11	52,4	
Intensidade de Esteatose em Avaliação Macroscópica	Ausente	15	68,2	13	61,9	0,89
	Leve	6	27,3	5	23,8	
	Moderada	1	4,5	3	14,3	
	Grave	0	0	0	0	

F=Feminino, M=Masculino, Ω=Teste Qui-Quadrado

A média de idade dos doadores (\pm DP) foi semelhante nos dois grupos (UW $40,81 \pm 3,23$ anos e IGL1 $42,05 \pm 2,81$ anos, $p=0,77$), assim como o IMC (UW $25,31 \pm 0,80$ kg/m² e IGL1 $25,85 \pm 0,68$ kg/m², $p=0,60$).

A natremia média dos doadores do grupo IGL1 foi semelhante, assim como a creatinina no sangue. A média do bicarbonato encontrado na gasometria dos doadores do grupo IGL1 foi ligeiramente abaixo dos níveis considerados normais, entre 22 e 28 mEq/L. No entanto, tais valores não foram significativamente diferentes daqueles encontrados no grupo UW ($p>0,05$). Em ambos os grupos a gasometria média dos doadores teve tendência à acidose, também sem diferença significativa do ponto de vista estatístico. Tabela 2

Tabela 2: Média e desvio padrão para idade, peso, natremia e pH dos doadores antes da captação de acordo com o emprego da solução IGL1 ou UW para conservação do enxerto

	Solução de Preservação	n	Média	DP	p χ
Idade do doador (anos)	UW	21	40,81	3,23	0,77
	IGL1	22	42,05	2,81	
Peso do doador (Kg)	UW	21	72,85	2,66	0,81
	IGL1	22	72,04	2,29	
Natremia do Doador (mEq/L)	UW	21	147,14	2,32	0,30
	IGL1	22	150,59	2,40	
pH do Doador	UW	21	7,32	0,02	0,70
	IGL1	18	7,33	0,02	

DP=desvio padrão, pH=potencial hidrogeniônico, χ = teste de Mann-Whitney

As enzimas hepáticas AST, ALT e GGT, em dosagem realizada no doador antes da captação do órgão, apresentaram distribuição semelhante nos grupos IGL1 e UW. Tabela 3

Tabela 3: Valores de enzimas hepáticas do doador em momento antes da captação de acordo com a solução de conservação IGL1 ou UW empregada para perfusão do enxerto hepático

	IGL1			UW			p ψ
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	
AST do Doador (U/L)	50	17	384	53	22	257	0,56
ALT do Doador (U/L)	47	9	199	41	19	300	0,86
GGT do Doador (U/L)	46	7	593	24	10	85	0,14

AST=Aspartato aminotransferase, ALT=Alanina aminotransferase, GGT=Gama glutamil transferase, U/L=Unidade por litro, ψ = teste T de Student

O DRI médio foi de $1,40 \pm 0,65$ no grupo UW e $1,48 \pm 0,61$ no grupo IGL1 ($p=0,37$). O valor de DRI=1,4 correspondeu ao percentil 50 dos valores encontrados. Tabela 4

Tabela 4: Distribuição dos doadores de acordo com a faixa do DRI que se encontram e com a solução de conservação que foi empregada

Faixa de DRI	Categoria	IGL1		UW		p Ω
		n	%	n	%	
DRI menor que 1,0	Não	21	48,8	19	44,2	0,87
	Sim	1	2,3	2	4,7	
DRI menor que 1,2	Não	19	44,2	15	34,9	0,37
	Sim	3	7,0	6	14,0	
DRI menor que 1,4	Não	13	30,2	9	20,9	0,28
	Sim	9	20,9	12	27,9	
DRI menor que 1,6	Não	7	16,3	6	14,0	0,79
	Sim	15	34,9	15	34,9	
DRI menor que 1,8	Não	4	9,3	2	4,7	0,68
	Sim	18	41,9	19	44,2	
DRI menor que 2,0	Não	0	0,0	1	2,3	0,55
	Sim	22	51,2	20	46,5	

DRI=Índice de Risco do Doador, Ω = Teste Qui-Quadrado

O tempo de fase anepática, de isquemia fria, de isquemia quente e a duração do transplante tiveram médias semelhantes nos dois grupos ($p>0,05$). Tabela 5

Tabela 5: Tempos operatórios observados nas cirurgias de captação de órgão e de transplante de acordo com o emprego da solução de conservação UW ou IGL1 para perfusão do enxerto

	Solução de Preservação	n	Média	DP	p χ
Duração da Fase Anepática(min)	UW	20	120,45	7,50	0,99
	IGL1	22	120,36	6,06	
Tempo de Isquemia Fria(min)	UW	21	553,19	29,10	0,92
	IGL1	22	556,95	29,46	
Tempo de Isquemia Quente(min)	UW	19	47,42	5,31	0,73
	IGL1	20	49,70	3,87	
Duração do Transplante(min)	UW	21	377,00	29,06	0,62
	IGL1	22	360,00	17,83	

DP=Desvio padrão, min=minutos, χ = teste de Mann-Whitney

5.1.2 Variáveis relacionadas aos receptores

Em ambos os grupos a idade média foi semelhante (UW $49,09 \pm 2,95$ anos e IGL1 $49,94 \pm 2,89$ anos, $p=0,94$). O peso médio dos receptores foi de $76,89 \pm 3,29$ kg no grupo UW e $72,76 \pm 2,76$ kg no grupo IGL1, sem diferença significativa ($p=0,34$). A maioria dos receptores encontra-se no grupo etário entre 50 anos e 60 anos de idade. Tabela 6

Tabela 6: Distribuição por faixas etárias e gênero dos receptores de enxerto hepático conforme a solução de conservação empregada

Categoria	IGL1		UW		p Ω	
	n	%	n	%		
<40 anos	4	9,3	7	16,3	0,38	
>40 anos	18	41,9	14	32,6		
<50 anos	8	18,6	8	18,6	0,71	
>50 anos	14	32,6	13	30,2		
<60 anos	17	39,5	15	34,9	0,22	
>60 anos	5	11,6	6	14,0		
Gênero do Receptor	F	8	18,6	5	11,6	0,58
	M	14	32,6	16	37,2	

F=Feminino, M=Masculino, Ω = Teste Qui-Quadrado

No grupo UW, a cirrose por vírus C foi a indicação mais prevalente para o transplante, sendo a cirrose etanólica a mais prevalente no grupo IGL1. Três pacientes apresentavam colangite esclerosante como indicação ao transplante, o que não esteve presente no grupo IGL1.

Tabela 7

Tabela 7: Distribuição de 43 receptores de acordo com a doença que indicou o transplante hepático e a solução de conservação empregada durante a captação

Indicação ao Transplante	IGL1		UW	
	n	%	n	%
Cirrose auto-imune	3	13,5	2	9,5
Esquistossomose	1	4,6	1	4,8
Cirrose etanólica	10	45,6	2	9,5
Vírus C	3	13,5	7	33,3
Atresia de vias biliares	1	4,6	0	0
Cirrose criptogênica	4	18,2	2	9,5
Colangite esclerosante	0	0	3	14,3
Vírus B	0	0	3	14,3
Hepatite fulminante	0	0	1	4,8
Total	22	100	21	100

O volume médio, por paciente, de concentrado de hemácias usado no grupo IGL1 foi semelhante ($4,23 \pm 0,73$ unidades) ao grupo UW ($3,05 \pm 0,82$ unidades), sendo $p=0,29$. Durante a operação, 54,5% dos pacientes do grupo IGL1 necessitaram de mais de três bolsas de concentrado de hemácias durante a operação, comparados a 42,9% dos pacientes do grupo UW. A frequência de pacientes que necessitaram de mais de 4 bolsas de plasma e que necessitaram de transfusão de plaquetas foi semelhante entre os dois grupos. Tabela 8

Tabela 8: Necessidade e volume de transfusão de CH, plasma e plaquetas em 43 receptores acompanhados durante transplante hepático com uso da solução IGL1 ou UW para perfusão do enxerto

Categoria	IGL1		UW		p Ω	
	n	%	n	%		
Necessidade de transfusão de CH	Não	3	13,6	8	38,1	0,06
	Sim	19	86,4	13	61,9	
>3 unidades de CH ¹	Não	10	45,5	12	57,1	0,50
	Sim	12	54,5	9	42,9	
>4 unidades de Plasma ²	Não	16	72,7	15	71,4	0,80
	Sim	6	27,3	6	28,6	
Necessidade de transfusão de Plaquetas	Não	10	45,5	10	47,6	0,93
	Sim	12	54,5	11	52,4	

CH=concentrado de hemácias, ¹ unidades de 300ml, ² unidades de 200ml, Ω = Teste Qui-quadrado

Em relação aos receptores do grupo IGL1, 11 entre 20 pacientes (55% do grupo) não necessitaram da administração de noradrenalina em bomba de infusão no primeiro dia pós-operatório, comparados a 13 entre 20 pacientes no grupo UW (65% do grupo), sendo $p=0,779$. Três receptores não fizeram parte do cálculo devido ao óbito antes desta avaliação.

Os níveis de AST, ALT, LDH e bilirrubina total apresentaram valores semelhantes quando realizada a comparação entre os grupos UW e IGL1, sendo $p>0,05$ em todos os momentos pós-operatórios estudados. Tabela 9

Tabela 9: Média ou mediana do nível de enzimas hepáticas e bilirrubina total no sangue nos primeiros sete dias pós-operatórios do transplante hepático, apresentados pelos receptores distribuídos em grupos UW e IGL1 de acordo com a solução de conservação empregada

	Momento PO	UW			IGL1			p
		Mediana	Mín-Max	Média±DP	Mediana	Mín-Max	Média+DP	
AST (U/L)	6h	702	285-3674	-	759	182-5547	-	0,50ψ
	1DPO	380	136-2324	-	395	52-5057	-	0,60ψ
	2DPO	159	59-646	-	152	41-1436	-	0,72ψ
	3DPO	-	-	172,7±35,7	-	-	124,4±17,3	0,23χ
	4DPO	-	-	100,1±13,5	-	-	79,4±9,2	0,21χ
	5DPO	-	-	72,0±9,2	-	-	59,5±7,7	0,30χ
	6DPO	49,5	20,0-2320,0	-	62,5	21,0-254,0	-	0,15ψ
	7DPO	31,0	12,0-2007,0	-	40,5	20,0-650,0	-	0,15ψ
ALT (U/L)	6h	-	-	805,6±151,9	-	-	581,6±99,5	0,22χ
	1DPO	-	-	711,1±152,2	-	-	558,8±97,1	0,40χ
	2DPO	-	-	514,3±105,5	-	-	433,3±78,3	0,54χ
	3DPO	-	-	384,6±75,8	-	-	308,0±50,2	0,40χ
	4DPO	-	-	317,8±57,5	-	-	246,0±40,5	0,31χ
	5DPO	-	-	232,3±33,3	-	-	173,2±24,5	0,16χ
	6DPO	126,5	39,0-1848,0	-	217,0	55,0-576,0	-	0,11ψ
	7DPO	120,5	33,0-2233,0	-	184,5	47,0-543,0	-	0,19ψ
LDH (U/L)	6h	2455	580-22357	-	2923	703-24552	-	0,75ψ
	1DPO	1693	401-13848	-	791	376-25929	-	0,85ψ
	2DPO	859	406-1999	-	690	311-6050	-	0,81ψ
	3DPO	-	-	952,9±129,1	-	-	684,1±66,4	0,07χ
	4DPO	-	-	821,9±105,8	-	-	691,8±79,8	0,33χ
	5DPO	-	-	731,1±62,7	-	-	622,2±45,1	0,16χ
	6DPO	-	-	740,2±65,2	-	-	655,0±37,2	0,26χ
	7DPO	640,5	274,0-9633,0	-	619,0	398,0-1746,0	-	0,68ψ
Bilirrubina Total (mg/dl)	6h	-	-	3,8±0,5	-	-	5,4±0,9	0,15χ
	1DPO	1,9	0,6-17,6	-	1,7	0,2-8,3	-	0,36ψ
	2DPO	1,8	0,5-9,6	-	1,2	0,3-8,1	-	0,12ψ
	3DPO	1,6	0,5-13,07	-	1,2	0,5-8,2	-	0,35ψ
	4DPO	1,3	0,5-13,7	-	1,2	0,7-11,2	-	0,68ψ
	5DPO	-	-	2,5±0,8	-	-	2,8±1,1	0,84χ
	6DPO	1,2	0,5-20,5	-	1,0	0,4-20,4	-	0,44ψ
	7DPO	1,1	0,6-18,2	-	0,9	0,4-19,0	-	0,44ψ

AST=aspartato aminotransferase, ALT=alanina aminotransferase, LDH=desidrogenase láctica, PO=pós-operatório, mín=mínimo, max=máximo, DP=desvio padrão, DPO=Dia pós-operatório, ψ=teste T de Student, χ=teste de Mann-Whitney

O tempo de permanência em CTI e o tempo de internação hospitalar também foram semelhantes entre os dois grupos ($p > 0,05$). Tabela 10

Tabela 10: Tempo de permanência em CTI e de permanência hospitalar para receptores em pós-operatório de transplante hepático divididos em grupos IGL1 ou UW de acordo com a solução utilizada para perfusão do enxerto

	IGL1			UW			p ψ
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	
Permanência em CTI (horas)	128	6	1048	102	3	319	0,16
Permanência hospitalar (dias)	18	1	60	15	2	124	0,13

CTI=centro de terapia intensiva, ψ =Teste T de Student

Em relação às complicações e resultados adversos no pós-operatório, a trombose da artéria hepática foi evidenciada em apenas um caso no total, do grupo UW. A complicação biliar, representada pela estenose, esteve quatro vezes mais presente no grupo UW (19% do grupo) do que no grupo IGL1 (4,5% do grupo), sendo $p > 0,05$. A DE ocorreu em índices semelhantes nos dois grupos: 14,3% dos pacientes UW e 13,6% IGL1 (6 casos no total, sendo 3 de cada grupo). O NFPE, por sua vez, foi diagnosticado em 3 pacientes, sendo 1 do grupo UW e 2 do grupo IGL1. O percentual de óbitos também foi semelhante, ocorrendo em 4 casos do grupo UW (9,3% do total de pacientes) e 5 casos do grupo IGL1 (11,6% do total de pacientes). Tabela 11

Tabela 11: Frequência de complicações pós-operatórias e óbito em 43 pacientes após transplante hepático com emprego da solução IGL1 ou UW para perfusão do enxerto

	Categoria	IGL1		UW		p Ω
		n	%	n	%	
Trombose da artéria hepática	Não	22	100,0	20	95,2	0,30
	Sim	0	0,0	1	4,8	
Complicação biliar	Não	21	95,5	17	81,0	0,13
	Sim	1	4,5	4	19,0	
DE	Não	19	86,4	18	85,7	0,95
	Sim	3	13,6	3	14,3	
NFPE	Não	20	90,9	20	95,2	0,57
	Sim	2	9,1	1	4,8	
Óbito	Não	17	77,3	17	81,0	0,76
	Sim	5	22,7	4	19,0	

DE=Disfunção do Enxerto, NFPE= Não Funcionamento Primário do Enxerto, Ω = Teste Qui-Quadrado

Ao considerar apenas a faixa etária de doadores abaixo dos 60 anos, nota-se que a incidência de estenose biliar foi significativamente mais elevada no grupo UW ($p=0,048$). Tabela 12

Tabela 12: Incidência de estenose biliar em receptores de enxertos hepáticos cujos doadores têm menos de 60 anos de idade, e distribuição dos mesmos em grupos IGL1 e UW de acordo com a solução de conservação empregada

Solução de Preservação	Complicação Biliar		Total	p Ω
	Não	Sim		
IGL1	21	0	21	0,048
UW	16	4	20	

Ω = Teste Qui-Quadrado

6 DISCUSSÃO:

Há mais de vinte anos a solução UW permanece como a melhor alternativa para o transplante hepático²⁹, porém, as evidências de suas limitações vêm estimulando estudos em busca novos produtos. Ela demonstrou apresentar duas grandes desvantagens: 1) alta viscosidade, devido à presença do hidroxietilamido, que estimula a agregação de hemácias e prejudica a microcirculação, 2) altos níveis de potássio, que promovem aumento da vasoconstrição cálcio-dependente, resultando em microlesões dos ductos biliares e maior resistência à perfusão¹⁶. Edema celular, lesão por radicais livres de oxigênio e sobrecarga de cálcio intracelular estão associados a seu uso.

Os altos níveis de potássio podem ser prejudiciais ao organismo e aumentar o risco de parada cardiorrespiratória após a reperfusão devido à maior incidência de arritmias. Esses problemas, em teoria, não são encontrados em soluções com baixa concentração de potássio¹¹.

Em vista da grande demanda de pacientes na fila para o transplante, vem sendo cada vez mais necessária a captação de enxertos de doadores com critérios estendidos. Os enxertos esteatóticos, conservados com soluções de alta viscosidade como a UW, apresentam ainda maior prejuízo na perfusão celular e maior estresse oxidativo^{16,30}.

Assim, com o objetivo de diminuir o impacto da alta viscosidade e dos altos níveis de potássio sobre o enxerto, foi desenvolvida recentemente na Europa a solução IGL1, que apresenta em sua fórmula o PEG como agente osmótico e a inversão da concentração de sódio e potássio encontrada na solução UW. O primeiro estudo que mostrou os benefícios do PEG para a conservação de órgãos foi publicado em 1991, quando foi comprovada a diminuição das taxas de rejeição aguda no transplante cardíaco³¹.

Esses resultados estimularam o uso dessa substância no transplante de outros órgãos, como pâncreas, rins e fígado. Ao ser adicionado à solução UW, foi evidenciado que o PEG aparentemente reduz a agregação das hemácias quando comparado ao hidroxietilamido, não alterando a função fisiológica destas células³².

Em estudo experimental em que se compararam os efeitos da solução IGL1 com solução UW em fígados esteatóticos, foi comprovado que o fígado esteatótico conservado com a solução IGL1 apresentou menores níveis de transaminasemia e maior produção de bile, com proteção contra o estresse oxidativo, o dano mitocondrial e alterações da microcirculação relacionadas à isquemia fria e reperfusão³⁰. Esta proteção contra a lesão de isquemia-reperfusão pode ser observada para enxertos com esteatose leve e moderada. O benefício está associado à atuação do óxido nítrico, que ativa substâncias citoprotetoras denominadas “fator 1 induzido por hipóxia” e hemeoxigenase. Esses fatores demonstraram melhorar a função do enxerto após o transplante, principalmente em fígados esteatóticos³³.

Outro estudo experimental também demonstrou superioridade com o uso da solução IGL1 comparada à solução UW, sendo demonstrado que esta última está associada à maior produção de creatinoquinase-BB, marcador de lesão às células sinusoidais³⁴.

Nosso trabalho não considerou a análise microscópica dos enxertos obtida por biópsia, o que pode ser alvo de crítica devido à menor sensibilidade da avaliação macroscópica. Entretanto, estudo recente demonstrou índices de até 93% de concordância entre a avaliação macroscópica e microscópica, desde que avaliada por cirurgiões experientes³⁵. Devido à preocupação pela distribuição aleatória dos doadores entre os dois grupos, a presença de esteatose não direcionou a escolha da solução. Além disso, é importante ressaltar que o baixíssimo índice de esteatose moderada à avaliação macroscópica provavelmente inviabilizaria qualquer associação estatisticamente significativa em relação à evolução pós-operatória. Também devem ser ressaltados os níveis semelhantes de AST, ALT e GGT, variáveis que ratificam que não há diferenças importantes quanto à função hepática entre os dois grupos¹⁷.

A idade dos doadores é considerada, por muitos, como o critério mais importante relacionado à evolução dos pacientes após o transplante: Frühauf *et al.* refutaram a associação de fatores relativos ao doador classicamente citados como associados a pior prognóstico pós-operatório (DRI, hipernatremia, níveis de AST e ALT, esteatose hepática), atribuindo maior risco apenas à idade avançada do doador³⁶. Schemmer *et al.* também demonstraram que apenas a idade (no caso, maior que 55 anos) foi relacionada ao pior prognóstico do enxerto, excluindo o efeito das outras variáveis incluídas nos critérios

estendidos³⁷. A semelhante média de idade encontrada em nosso trabalho corrobora a afirmação de que os dois grupos de doadores são equiparáveis e permite a adequada avaliação dos resultados apresentados.

A mediana do DRI de nossa população é maior que aquela encontrada por Feng *et al.*⁶ (média de DRI=1,34 em sua amostra), porém, a despeito da hipótese inicial do trabalho, o valor encontrado não é distante das médias encontradas por outros autores, sendo inclusive menor que a média encontrada por um grande trabalho europeu conduzido entre 2003 e 2007 (DRI=1,45)³⁸.

Assim, o perfil clínico dos doadores brasileiros evidenciado pelo cálculo do DRI pode ser considerado semelhante ao apresentado na Europa. Porém, é importante ressaltar que inúmeras variáveis dos doadores, que também foram cogitadas como potencialmente ruins para a qualidade do enxerto, não são contempladas no cálculo do DRI, como níveis de aminas no momento da captação, tempo de internação do doador em CTI, grau de esteatose hepática e hipernatremia¹⁸.

Há de se ressaltar, ainda, as limitações da aplicação da calculadora de DRI desenvolvida por Feng *et al.*²¹ em nossa população: só é possível a opção pelas raças “branca”, “negra” ou “outra” na calculadora, não havendo a raça “parda”. Foi necessária, então, uma adaptação em que os pacientes considerados pardos são classificados na opção “outra”. A justificativa por essa opção se dá pelo conceito de que a raça branca é a que oferece menor risco e a negra o maior risco para a evolução favorável do enxerto, devendo a raça parda ser alocada no risco intermediário, o que corresponde à opção “outra”.

O tempo de isquemia fria deve ser menor que 12 a 18 horas para não afetar a sobrevida do enxerto, segundo alguns estudos^{36,39}. Tal meta foi alcançada em nosso estudo, sendo as médias semelhantes para ambos os grupos de enxertos, assim como foram satisfatórios os tempos de isquemia quente, fase anepática e duração do transplante na grande maioria dos casos estudados.

Acredita-se que tais variáveis não afetaram de maneira negativa a interpretação da comparação entre as duas soluções nos eventos pós transplante. Entretanto, cinco pacientes não tiveram todos os momentos operatórios registrados, faltando o momento do

clampeamento da porta ou do início da anastomose da cava, o que comprometeu o cálculo da fase anepática e do tempo de isquemia quente para esses casos.

Ao iniciar o estudo, partia-se da hipótese de que haveria um número bem maior de doadores com critérios estendidos do que aquele encontrado nos estudos prévios com a população europeia. Porém, muitas variáveis foram semelhantes às encontradas em tais estudos, como a mediana do DRI, os tempos de isquemia e os níveis das enzimas hepáticas, o que demonstra a possibilidade de extensão dos resultados encontrados na Europa à população brasileira.

Igualmente, pode-se assumir que as variáveis relacionadas aos doadores que interferem na qualidade do enxerto foram extremamente semelhantes entre os grupos UW e IGL1. Ao controlar e distribuir de forma homogênea os diversos fatores que poderiam influenciar o resultado pós-operatório, procurou-se limitar à solução de conservação a influência na evolução dos receptores avaliados.

O volume de hemoderivados transfundido durante a operação é um fator tradicionalmente associado à evolução do enxerto após o transplante. Estudos demonstraram que a necessidade de transfusão de mais de três unidades de CH está associado ao maior tempo de internação em CTI e internação hospitalar⁴⁰. Em nosso estudo tal associação não foi comprovada: ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes quanto à necessidade de transfusão de três bolsas ou mais de CH, tempo de internação em CTI e internação hospitalar. A necessidade semelhante de aminas vasoativas no primeiro dia pós-operatório, representada pela noradrenalina, também indica a evolução semelhante dos receptores quanto à estabilidade hemodinâmica.

Os níveis de AST e ALT relativos aos receptores deste estudo aproximam-se dos encontrados em um trabalho de metodologia semelhante conduzido por Dondéro *et al.*¹⁶ Ao comparar as soluções UW e IGL1, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de AST e ALT entre os dois grupos, mas o grupo IGL1 apresentou níveis mais altos de bilirrubina total segundo o autor. Nosso trabalho também demonstrou semelhança nos níveis de AST e ALT entre os dois grupos, porém não demonstrou desvantagem evidente do grupo IGL1 quanto à bilirrubina ($p > 0,05$).

A incidência das complicações biliares em nosso estudo vai ao encontro daquela demonstrada na literatura (10%-30% dos casos)^{6, 41}. Li *et al.* já haviam demonstrado a predisposição à estenose biliar relacionada à solução UW devido à sua alta viscosidade⁴², e Andujar *et al.*,¹¹ ao comparar as soluções UW e Celsior®, indicaram desvantagem da primeira devido à maior incidência de estenose biliar nesse grupo.

Pirenne *et al.*⁴¹ realizaram estudo em que compararam a incidência de estenose biliar em dois grupos de pacientes após o transplante, sendo utilizada uma solução de conservação de baixa viscosidade em um grupo e a solução UW em outro. Foi demonstrado que o primeiro grupo apresentou estenose biliar em 4,1% dos casos, comparado a 29,7% dos pacientes do segundo grupo. Foi levantada a hipótese de que a solução de baixa viscosidade permitiria um melhor fluxo pelos pequenos ramos arteriais que nutrem os canais biliares do enxerto, levando à maior integridade destes para o transplante, o que foi corroborado por outros autores⁴³. Tais evidências vão ao encontro dos resultados de nossa casuística. A duração da isquemia fria, sabidamente associada à maior incidência de estenose biliar⁴⁴, foi semelhante entre os grupos UW e IGL1, o que possivelmente afastaria esta variável como responsável pela diferença entre ambos no presente trabalho.

Estudo recente já havia demonstrado os benefícios da solução IGL1 na proteção dos ductos biliares em comparação com a solução UW¹⁶. Porém, foi evidenciado apenas um prejuízo ao fluxo biliar ao nível dos canalículos biliares, sem demonstrar diferenças quanto às repercussões clínicas nos pacientes. Deve ser salientado, no entanto, que a incidência de complicações biliares só se apresentou diferente quando foi afastado o impacto negativo da utilização de doadores com idade acima de 60 anos. Embora este seja o primeiro estudo que tenha evidenciado diferença com significância estatística na incidência de estenose biliar entre essas duas soluções, devem ser ressaltadas as limitações quanto a esses resultados.

Como não houve direcionamento para o estudo específico da variável “estenose biliar”, muitos fatores intervenientes para esta complicação não foram contemplados, como a técnica empregada para a anastomose, a habilidade do cirurgião e o calibre das vias biliares do receptor e do enxerto⁴⁵.

Além disso, um paciente do grupo UW que evoluiu com estenose biliar apresentava colangite esclerosante primária como indicação ao transplante. Tal doença é sabidamente implicada no maior risco de estenose biliar pós-operatória⁴³, sendo um fator que pode gerar confusão sobre a causalidade da complicação neste paciente. Por outro lado, a adequada randomização a que foi submetida nossa população confere maior poder estatístico à associação entre estenose biliar e solução de conservação, visto que ambos os grupos estiveram submetidos à mesma chance de exposição às condições previamente citadas.

Outra ressalva em relação à evidência de estenose biliar nos grupos é o tempo de acompanhamento de nossa população: dois casos de enxertos perfundidos com a solução IGL1 tiveram tempo de acompanhamento pós-operatório menor que seis meses (um caso acompanhado por três meses e outro por cinco meses) no momento da análise estatística. A estenose biliar é considerada complicação tardia, ocorrendo cinco a oito meses após o transplante⁴⁵. Porém, Feng *et al.* demonstraram que a estenose biliar nos enxertos perfundidos com solução de baixa viscosidade, como a solução IGL1, ocorre predominantemente nos primeiros quatro meses após o transplante. Ao contrário, soluções de alta viscosidade como a UW podem estar associadas a estenose biliar até um ano após o transplante⁶

Os índices de NFPE e DE podem chegar a níveis superiores a 20%⁴⁶, segundo alguns autores. Nosso trabalho apresentou valores não tão elevados e não houve diferenças significativas entre os dois grupos avaliados. Depois do NFPE, a trombose da artéria hepática é a principal causa de falência do enxerto⁴⁷. A incidência de trombose de artéria hepática está dentro dos níveis apresentados por outros autores, que citam índices de 3% a 12%^{47 48}. Devido à baixíssima incidência encontrada na amostra, não é possível qualquer hipótese sobre a vantagem de uma solução sobre a outra nesse aspecto. O índice de óbito encontrado também não evidenciou diferenças importantes entre os dois grupos avaliados.

Considerando o contexto socioeconômico do Brasil, país que ainda apresenta dificuldades do ponto de vista orçamentário para a aquisição de materiais de saúde, torna-se importante a busca por alternativas de menor custo. A solução IGL1 demonstra ser uma opção satisfatória, visto que seu custo para a preservação de um enxerto é de aproximadamente U\$ 1308 dólares, comparado a U\$ 2124 dólares para a solução UW, em média.¹⁶

A solução IGL1 foi fornecida ao Hospital das Clínicas da UFMG gratuitamente para que esta fosse submetida à pesquisa e à avaliação de seus resultados. Entretanto, não existiu qualquer tipo de compromisso quanto à publicação de resultados que demonstrem vantagem da solução IGL1, preservando a imparcialidade em todos os momentos da pesquisa.

7 CONCLUSÃO

Não foram encontradas diferenças em relação às repercussões clínicas e complicações pós-operatórias avaliadas nos receptores após o transplante hepático, sugerindo que a intensidade da lesão de isquemia-reperfusão foi semelhante entre as duas soluções. A maior incidência da complicação “estenose biliar” no pós-operatório dos receptores do grupo UW comparado ao IGL1 deve ser investigada em estudos direcionados e com maior casuística. O emprego da solução IGL1 demonstrou resultados satisfatórios na população estudada.

8 - REFERÊNCIAS

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963; **117**: 659-76.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation.* 1967; **5**(4): Suppl:790-803.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology.* 1984; **4**(1 Suppl): 107S-10S.
4. Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, Claesson K, Moen J, Vreugdenhil PK, et al. Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation.* 1988; **46**(4): 517-22.
5. Muhlbacher F, Langer F, Mittermayer C. Preservation solutions for transplantation. *Transplant Proc.* 1999; **31**(5): 2069-70.
6. Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006; **5**(4): 490-4.
7. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet.* 1969; **2**(7632): 1219-22.
8. Ploeg RJ, van Bockel JH, Langendijk PT, Groenewegen M, van der Woude FJ, Persijn GG, et al. Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet.* 1992; **340**(8812): 129-37.
9. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980; **28**(5): 295-302.
10. Zuluaga GL, Agudelo RE, 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. *Transplant Proc.* 2012.
11. Lopez-Andujar R, Deusa S, Montalva E, San Juan F, Moya A, Pareja E, et al. Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior. *Liver Transpl.* 2009; **15**(12): 1709-17.
12. Straatsburg IH, Abrahamse SL, Song SW, Hartman RJ, Van Gulik TM. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK, and Celsior. *Transplantation.* 2002; **74**(4): 458-64.
13. Badet L, Ben Abdennebi H, Petruzzo P, McGregor B, Espa M, Hadj-Aissa A, et al. Effect of IGL-1, a new preservation solution, on kidney grafts (a pre-clinical study). *Transpl Int.* 2005; **17**(12): 815-21.
14. Ben Abdennebi H, Steghens JP, Hadj-Aissa A, Barbieux A, Ramella-Virieux S, Gharib C, et al. A preservation solution with polyethylene glycol and calcium: a possible multiorgan liquid. *Transpl Int.* 2002; **15**(7): 348-54.
15. Mosbah IB, Zaouali MA, Martel C, Bjaoui M, Abdennebi HB, Hotter G, et al. IGL-1 solution reduces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in rat liver transplantation. *Cell Death Dis.* 2012; **3**: e279.
16. Dondero F, Paugam-Burtz C, Danjou F, Stocco J, Durand F, Belghiti J. A randomized study comparing IGL-1 to the University of Wisconsin preservation solution in liver transplantation. *Ann Transplant.* 2010; **15**(4): 7-14.
17. Briceno J, Ciria R, de la Mata M, Rufian S, Lopez-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation.* 2010; **90**(5): 530-9.

18. 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; **22 Suppl 8**: viii29-viii36.
19. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg*. 2006; **243**(6): 748-53; discussion 53-5.
20. Harring TR, O'Mahony CA, Goss JA. Extended donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2011; **15**(4): 879-900.
21. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006; **6**(4): 783-90.
22. 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. *Ann Surg*. 2006; **244**(6): 865-72; discussion 72-3.
23. Zaouali MA, Ben Abdennebi H, Padriassa-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. *Transplant Proc*. 2011; **43**(1): 77-9.
24. Registro Brasileiro de Transplantes. 2013.
25. Organ Procurement and Transplantation Network. [acesso em 10/03/2013]; Disponível em: [http://optn.transplant.hrsa.gov/data/\(2012\)](http://optn.transplant.hrsa.gov/data/(2012))
26. Donor Risk Index for Liver Transplantation Calculator. [acesso em 06/05/2013]; Disponível em: gastro.cchmc.org/calculators/donor-risk-index/
27. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987; **19**(1 Pt 3): 2378-82.
28. Santos GEdO. Cálculo amostral: calculadora on-line. Disponível em: <http://www.calculoamostral.vai.la>
29. Feng S. Donor intervention and organ preservation: where is the science and what are the obstacles? *Am J Transplant*. 2010; **10**(5): 1155-62.
30. Ben Mosbah I, Rosello-Catafau J, Franco-Gou R, Abdennebi HB, Saidane D, Ramella-Virieux S, et al. Preservation of steatotic livers in IGL-1 solution. *Liver Transpl*. 2006; **12**(8): 1215-23.
31. Collins GM, Wicomb WN, Levin BS, Verma S, Avery J, Hill JD. Heart preservation solution containing polyethyleneglycol: an immunosuppressive effect? *Lancet*. 1991; **338**(8771): 890-1.
32. Mosbah IB, Franco-Gou R, Abdennebi HB, Hernandez R, Escolar G, Saidane D, et al. Effects of polyethylene glycol and hydroxyethyl starch in University of Wisconsin preservation solution on human red blood cell aggregation and viscosity. *Transplant Proc*. 2006; **38**(5): 1229-35.
33. Zaouali MA, Mosbah IB, Abdennebi HB, Calvo M, Boncompagni E, Boillot O, et al. New insights into fatty liver preservation using Institute Georges Lopez preservation solution. *Transplant Proc*. 2010; **42**(1): 159-61.
34. Ben Abdennebi H, Elrassi Z, Scoazec JY, Steghens JP, Ramella-Virieux S, Boillot O. Evaluation of IGL-1 preservation solution using an orthotopic liver transplantation model. *World J Gastroenterol*. 2006; **12**(33): 5326-30.
35. Martins AM, Coelho GR, Marques GA, Moraes MO, Valenca JT, Jr., Garcia JH. Hepatic steatosis assessment: a comparative study between surgeon evaluation and forward histopathologic findings. *Arq Gastroenterol*. 2013; **50**(1): 15-8.

36. Fruhauf NR, Fischer-Frohlich CL, Kutschmann M, Schmidtman I, Kirste G. Joint impact of donor and recipient parameters on the outcome of liver transplantation in Germany. *Transplantation*. 2011; **92**(12): 1378-84.
37. Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U, Gerling T, Mehrabi A, Sauer P, et al. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Proc*. 2007; **39**(2): 529-34.
38. Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG, et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl*. 2012; **18**(1): 112-9.
39. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006; **367**(9506): 225-32.
40. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl*. 2003; **9**(12): 1320-7.
41. Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiha T, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001; **7**(6): 540-5.
42. Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood RP, Marujo W, Shaw BW, Jr. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 1992; **164**(5): 536-40.
43. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant*. 2012; **2012**: 164329.
44. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992; **16**(1): 49-53.
45. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013; **19**(19): 2841-6.
46. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplant Proc*. 1999; **31**(5): 2087-90.
47. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, Lopez R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc*. 2010; **42**(8): 2970-2.
48. Unal B, Gonultas F, Aydin C, Otan E, Kayaalp C, Yilmaz S. Hepatic artery thrombosis-related risk factors after living donor liver transplantation: single-center experience from Turkey. *Transplant Proc*. 2013; **45**(3): 974-7.

APÊNDICE A: QUESTIONÁRIO COM AS VARIÁVEIS DO ESTUDO

RECEPTOR _____
 Idade: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Altura: _____

Pré- Transplante

BT _____ BD _____ Cr _____ RNI _____
 Albumina _____ Hb _____ MELD _____

DATA TX _____

Início TX: _____ Clamp Porta: _____

Inícioanastcava: _____

Reperusão: _____ Fim TX : _____

Duração da fase anepática _____ minutos (Clamp. Porta – Reperusão)

Duração da isquemia fria _____ minutos (Clamp. Aorta - Reperusão)

Duração da isquemia quente _____ minutos (Anast. Cava – Reperusão)

Duração do transplante _____ minutos

Reperusão 15 minutos

Noradrenalina (mcg/kg/min) _____

Peroperatório

Hemácias _____ PFC _____ Plaq _____

Crioprecitpitado _____

CTI (6 hs pós transplante)

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

Lactato _____ Bicarbonato _____ Nora _____ Dobuta _____

1DPO

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

Lactato _____ Bicarbonato _____ Noradrenalina _____ Dobuta _____

Hemácias _____ PFC _____ Plaq _____

Crioprecipitado _____

2 DPO

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

Lactato _____ Bicarbonato _____ Noradrenalina _____ Dobuta _____

Hemácias _____ PFC _____ Plaq _____

Crioprecipitado _____

3 DPO

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

4 DPO

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

5 DPO

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

6 DPO

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

7 DPO

RNI _____ AST _____ ALT _____ LDH _____

BT _____

DOADOR

SOLUÇÃO DE CONSERVAÇÃO () IGL1 () VIASPAN

Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: _____

Clampagem da aorta: _____

Noradrenalina (mcg/kg/min) _____ Dobutamina _____ Dopamina _____

PAM _____ AST _____ ALT _____ Na _____ GGT _____

BT _____ BD _____ RNI _____ Ur _____ Cr _____

HCO3 _____ Ph _____ BE _____ Glic _____ Leuc _____

Enxerto

Esteatose macroscópica _____ (0 – ausente / 1 – leve / 2 – moderada / 3 – grave)

Óbito _____ (s/n) Intervalo transplante x óbito _____ dias Data _____

Tempo permanência CTI _____ horas

Tempo permanência hospitalar _____ dias

Trombose arterial(s/n) _____ Intervalo transplante x trombose _____ dias Data _____

Complicações biliares (s/n) _____ Disfunção primária do enxerto(s/n) _____

Não Funcionamento Primário (s/n) _____

APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de pesquisa desenvolvida pelo Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais sobre “**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO ENXERTO APÓS USO DA SOLUÇÃO DE CONSERVAÇÃO IGL1 OU UW NO TRANSPLANTE HEPÁTICO**”. Nesse estudo estaremos comparando dois tipos de soluções líquidas utilizadas para conservar o fígado, no período de tempo em que este fica fora do corpo. Uma das soluções já é utilizada há mais de 20 anos e a outra é de lançamento recente, mas já foi utilizada em mais de 200 pacientes na Europa. As soluções líquidas utilizadas para conservação do fígado têm características diferentes, podendo ser mais ou menos eficientes e resultar em melhora nos resultados ou em maior número de complicações. A eficiência das soluções de conservação, no entanto, depende da sua formulação, mas também das características do doador e da cirurgia do transplante. Esta solução líquida é aplicada apenas no doador e no órgão a ser transplantado. Portanto, estamos pedindo a sua permissão para a participação no estudo. O que vamos verificar é a eficácia desta solução em comparação à anterior. Será realizada uma biopsia do fígado, enquanto ele ainda está fora do corpo. Serão colhidas amostras de sangue, de pequeno volume (10ml) durante a operação para dosagem de substâncias específicas para este estudo. Todas as informações prestadas são confidenciais e não serão utilizadas para outro fim.

Os dados obtidos por este estudo serão de grande valor no transplante de fígado, com possibilidade de melhorar os resultados por meio de uma melhor conservação do órgão a ser transplantado, que resulta na diminuição do número de complicações da via biliar e da artéria do fígado após o implante.

Os estudos realizados, até o momento, mostram que a Solução IGL1 é, no mínimo, tão eficiente quanto a solução Viaspan. Por isso, não é esperado nenhum agravamento nos resultados ou efeito ruim para sua saúde ou para a segurança com o uso desta solução. Os registros e todos os dados obtidos serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e as informações pessoais não serão liberadas para nenhuma publicação.

Sua participação é inteiramente voluntária. O convidado tem o direito de recusar sua participação ou cancelar seu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar sua decisão aos organizadores da pesquisa.

EU _____, ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO E TIVE OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE E CONSINTO A REALIZAÇÃO DA PESQUISA: **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO ENXERTO APÓS USO DA SOLUÇÃO DE CONSERVAÇÃO IGL1 OU UW NO TRANSPLANTE HEPÁTICO**. SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE A MINHA PESSOA. ESTOU CIENTE DE QUE OS RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, ___/___/___

Prof. Dr. Agnaldo Soares Lima (UFMG): (31) 3409-9408 / 3409-9759. Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592 Av.
Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

APÊNDICE C: TÉCNICAS CIRÚRGICAS EMPREGADAS

1. Cirurgia de Captação do Fígado:

O procedimento consiste em laparotomia mediana xifopúbica; esternotomia é realizada apenas na concomitância de retirada de órgãos intratorácicos. Os órgãos intra-abdominais são inspecionados à procura de processos infecciosos ou neoplásicos que contraindiquem o aproveitamento do enxerto hepático. O fígado é examinado por palpação e inspeção para diagnóstico macroscópico de esteatose ou outra alteração focal. O bloco intestinal é rebatido superior e medialmente, expondo os grandes vasos a nível lombar. A veia mesentérica inferior é identificada e canulada até o tronco da veia porta. Por essa via é gotejada solução de Ringer® para manter a perviedade da cânula até o início da perfusão da solução de conservação. Aorta e veia cava são dissecadas e reparadas, cranialmente aos vasos ilíacos. A aorta subdiafragmática é também dissecada e reparada. A vesícula biliar é aberta, lavada em sua cavidade com solução fisiológica até que o efluente esteja claro. O doador recebe cerca de 3mg/kg de sulfato de heparina e três minutos mais tarde, a aorta e veia cava lombares são canuladas. As cânulas posicionadas na veia mesentérica inferior e na aorta lombar são conectadas a equipos para perfusão de solução de conservação. A cânula da veia cava é conectada à tubulação para drenagem sanguínea até balde coletor posicionado em declive. Simultaneamente ao pinçamento da aorta infra-diafragmática é iniciada perfusão aórtica e portal. Na aorta são perfundidos 1000 ml de solução Collins®, seguidos de 2000 ml de solução UW ou IGL1. Um litro da mesma solução é administrado pela veia porta através da cânula da veia mesentérica inferior. O interior da cavidade abdominal é banhado com gelo de solução salina estéril. Uma vez retirado da cavidade abdominal, o enxerto é perfundido com mais um litro da solução de conservação, em situação “ex-situ”, pela veia porta e pela artéria hepática, dentro de saco plástico estéril. O enxerto é embalado neste invólucro, em meio à solução efluente, e colocado dentro de caixa térmica que contém gelo.

2. Cirurgia de Banco:

Antes do implante, o enxerto é submetido à dissecação fina, no bloco cirúrgico do Hospital das Clínicas da UFMG. O procedimento inicia-se com a preparação de mesa cirúrgica e dos cirurgiões com paramentação estéril e de bacia com gelo estéril dentro da qual é posicionado o saco plástico contendo o enxerto, banhado em solução de conservação. São removidos tecidos em excesso e realizadas reparações ou reconstruções em vasos sanguíneos, se necessário. Ao término do procedimento é realizada biópsia do enxerto com agulha.

3. Cirurgia de Implante do Enxerto:

Realiza-se incisão subcostal bilateral. Eventualmente pode ser necessária extensão mediana para o apêndice xifoide. É feita a exploração da cavidade abdominal e aspiração da ascite. Afastador subcostal mecânico é posicionado para melhor exposição do campo cirúrgico. É então realizada a liberação dos ligamentos hepatogástrico e hepatoduodenal, e as estruturas do pedículo hepático são dissecadas e ligadas logo acima da origem do ducto cístico. Em todos os casos foi realizada a técnica de “piggyback”. Nessa técnica, o retorno venoso é assegurado pela conservação da veia cava inferior, garantindo-se a estabilidade hemodinâmica sem recurso ao “bypass” extra-corporal, embora não diminua a congestão esplâncnica. O fígado é tracionado e separado da veia cava retro-hepática, isolando-a em toda a sua extensão. A fase anepática inicia-se a partir da interrupção do fluxo sanguíneo arterial e portal. O enxerto é, então, posicionado sobre o leito hepático para dar início às anastomoses. A primeira anastomose a ser realizada é entre a veia cava supra-hepática do enxerto e as três veias hepáticas do receptor, previamente reunidas em boca única. A veia infra-hepática do enxerto é ligada. Depois é realizada a anastomose da veia porta do enxerto e do receptor, permitindo a reperfusão portal. A reconstrução arterial é realizada com fio prolene® 7-0, permitindo, em seguida, a reperfusão arterial. Finalmente, realiza-se a anastomose biliar para reconstrução da via biliar principal.

APÊNDICE D: ARTIGO CIENTÍFICO

Graft function after use of preservation solution IGL1 or UW for liver transplantation¹

Avaliação da função do enxerto após emprego da solução de conservação IGL1 ou UW no transplante hepático¹

Thaís Gomes Casali^{II}, Agnaldo Soares Lima^{III}

1: Liver Transplantation Unit, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

II: Master student of the Surgery and Ophthalmology Program of Universidade Federal de Minas Gerais

III: Associate professor in Department of Surgery and interim head of Liver Transplantation Unit of Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a influência da solução de conservação na intensidade da lesão de isquemia-reperusão após transplante hepático e verificar se as vantagens da solução IGL1 (Instituto Georges Lopez) sobre a solução UW (Universidade de Wisconsin) encontradas em trabalhos europeus podem ser reproduzidas nas condições de doação e transplante do Brasil. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo randomizado, avaliou 43 transplantes hepáticos nos seguintes aspectos: perfil clínico e laboratorial dos doadores, níveis de enzimas hepáticas e complicações após o transplante. **RESULTADOS:** A solução IGL1 foi utilizada em 22 dos 43 casos. Os níveis de AST, ALT, LDH e bilirrubina total dos receptores apresentaram valores semelhantes entre os grupos UW e IGL1 ($p > 0,05$). Os índices de disfunção do enxerto, não funcionamento primário do enxerto e óbitos pós-transplante foram semelhantes nos dois grupos. A estenose biliar esteve aproximadamente quatro vezes mais presente no grupo UW (19% do grupo) do que no grupo IGL1 (4,5% do grupo), $p > 0,05$, sendo significativamente mais elevada no grupo UW nos transplantes cujos doadores tinham idade menor que 60 anos ($p = 0,048$). **CONCLUSÃO:** A solução IGL1 apresentou resultados semelhantes aos demonstrados pela solução UW em relação às repercussões clínicas na população brasileira. A maior incidência de estenose biliar no grupo UW deve ser pesquisada em estudos com maior casuística e direcionados para o tema.

Palavras-chave: Solução IGL1. Soluções para Preservação de Órgãos. Transplante de Órgãos. Transplante de Fígado. Complicações Pós-Operatórias.

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate preservation solution influence to ischemia reperfusion injury after liver transplantation and to verify if IGL1 (Institute George Lopez) advantages compared to UW (University of Wisconsin), as seen in European studies, will be demonstrated in our population. **METHODS:** Randomized prospective study evaluated 43 hepatic transplants and analysed the following data: clinical and laboratory profile of donors, hepatic enzymes levels and post-transplant complications. **RESULTS:** IGL1 was used in 22 of 43 cases. AST, ALT, LDH and total bilirubin levels had similar values when both groups were compared ($p > 0.05$). Allograft dysfunction, primary nonfunction and death indices were similar between groups. Biliary stenosis were four times more prevalent in the UW group (19%) as compared to IGL1 (4.5%), $p > 0.05$, and it was significantly higher in the UW group if a subgroup transplants from donors of less than 60 years of age ($p = 0.048$). **CONCLUSION:** IGL1 solution had similar results to UW solution with regard to postoperative clinical outcomes in Brazilian population. Biliary strictures' higher incidence in the UW solution should be further studied in a larger sample and with a focused methodology.

IGL-1 solution. Organ Preservation Solutions. Organ Transplantation. Liver transplantation. Postoperative Complications.

Introdução

A solução da Universidade de Wisconsin (UW) foi desenvolvida em 1987 por Folkert O. Belzer¹, sendo capaz de conservar enxertos renais por 72 horas e o fígado de cães por até 48 horas. Até hoje ela permanece como referência para comparação com novos produtos para conservação dos enxertos. A perfusão rápida da solução de preservação permite o resfriamento do órgão a temperatura próxima a 4° C, principal estratégia para minimizar a isquemia. Entretanto, ela apresenta algumas desvantagens que podem ser atribuídas à sua composição química, que tem como características principais: a) alta viscosidade, devido aos agentes metabolicamente inertes como lactobionato e rafinose b) presença do hidroxietilamido c) elevada concentração de potássio d) ação dos agentes anti-radicais livres glutationa, alopurinol e adenosina. Uma desvantagem bastante discutida seria o preço, ainda considerado alto levando-se em conta o volume a ser perfundido em cada enxerto. Sua alta viscosidade pode constituir uma desvantagem, visto que estaria relacionada à perfusão sinusoidal insuficiente, resultando em distúrbios na microcirculação².

A solução do Instituto Georges Lopez (IGL1) foi desenvolvida recentemente na Europa, onde mostrou resultados satisfatórios em estudos experimentais: a integridade dos hepatócitos foi mais preservada do que quando foi usada a solução UW, havendo redução do dano ao parênquima celular³. Ela traz em sua composição o polietilenoglicol (PEG) como biopolímero, o que resulta em uma viscosidade menor quando comparada à solução UW. Além disso, em sua fórmula há a inversão nas concentrações de sódio e potássio em relação à solução UW. Essas duas características demonstraram ser benéficas ao diminuir o dano microcirculatório e, conseqüentemente, a lesão de isquemia-reperfusão. Estudos têm demonstrado que a solução IGL1 também diminui a resposta inflamatória, o dano mitocondrial e a lesão hepatocelular, quando comparada à solução UW⁴.

Além da importância da atuação da solução de conservação para o sucesso do transplante, outros fatores também são intervenientes no resultado do transplante do fígado. A idade, o sexo do doador e o tempo de reanimação a qual foi submetido, suas condições clínicas de pressão arterial e perfusão tecidual, a necessidade do uso de aminas vasoativas, a porcentagem de infiltração gordurosa do fígado, o nível sérico de enzimas hepáticas e o

tempo de isquemia ao qual o enxerto foi submetido foram todos incriminados na incidência de disfunção do enxerto após o transplante⁵.

Embora já seja bem estabelecido que tais condições ofereçam maior risco de disfunção do enxerto, a escassez de doadores considerados ótimos para a captação e a demanda crescente por transplantes de fígado fizeram com que se difundisse o conceito de “critérios estendidos”. Feng *et al.*⁶ publicaram estudo, em 2006, que procurava determinar os principais critérios de risco de disfunção do enxerto no pós-operatório. Após análise de mais de vinte mil transplantes, foi criado o “Índice de Risco do Doador” (DRI), constituído de oito fatores: idade, raça, altura, causa do óbito, doador vivo ou após parada cardíaca, tempo de isquemia fria, distância da captação ao centro de transplante e enxerto parcial ou total.

Especificamente no Brasil, país de etnia miscigenada e com maior número de doadores em estado clínico e nutricional precário, considerados limítrofes para a aceitação para o transplante, é também possível encontrar elevada incidência do uso de aminas vasoativas, longa permanência hospitalar até a coleta dos órgãos e antecedentes clínicos prévios menos assistidos que os doadores europeus estudados. Tais condições precárias encontradas em nossa população possivelmente predispõem à maior lesão de isquemia – reperfusão.

Ainda não há estudos sobre a evolução dos pacientes transplantados com uso da solução IGL1 no Brasil. Devido à maior quantidade de doadores limítrofes e com critérios estendidos em nossa população, é fundamental avaliar se mesmo com o pior estado clínico dos nossos doadores, esta solução ainda assim apresentará os resultados satisfatórios evidenciados na Europa.

Casuística e Método

O estudo foi conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de outubro de 2011 a maio de 2013, sendo avaliados 43 transplantes hepáticos. O estudo foi de caráter prospectivo randomizado do tipo ensaio clínico, sendo previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

O método do estudo foi caracterizado pela amostragem aleatória simples, em que, uma vez aceito um doador para retirada do enxerto, realizava-se sorteio para determinar qual a

solução a ser empregada para a perfusão, se UW ou IGL1. Assim, a população de estudo foi dividida aleatoriamente em dois grupos com características clínicas semelhantes, de modo a torná-las comparáveis e evitar o viés de seleção. Foram excluídos pacientes que se recusaram em participar do estudo e casos de retransplante por Não Funcionamento Primário do Enxerto (NFPE).

Em relação aos doadores, foram registrados a idade e a dose de noradrenalina administrada no momento da captação. Foi calculado o DRI utilizando calculadora virtual disponível na página virtual do Cincinnati Children's Hospital Medical Center⁷. Os doadores foram divididos em faixas etárias: menor que 40 anos, de 40 a 49 anos, de 50 a 59 anos e maior que 60 anos. O tempo de isquemia fria foi definido como o intervalo entre a clampeamento da aorta na captação do enxerto até o momento da reperfusão portal do enxerto no receptor. O tempo de isquemia quente compreende o intervalo entre o início da anastomose da veia cava do enxerto até a reperfusão portal do mesmo. A fase anepática é compreendida do momento em que há clampeamento da porta do receptor até a reperfusão portal do mesmo. A duração do transplante compreende desde a primeira incisão até o último ponto da sutura na pele.

Dados demográficos como idade e peso dos receptores foram compilados do prontuário médico. Os níveis de AST, ALT, LDH e bilirrubinas totais foram obtidos de exames colhidos nos seguintes momentos: seis horas após o término do transplante e do primeiro ao sétimo dias pós-operatórios (nas coletas a cada 24 horas desde o término do transplante). Também foram registrados o volume de hemoderivados transfundido (concentrado de hemácias, plasma e plaquetas) durante a operação, o tempo de internação em CTI (horas) e internação hospitalar (dias), assim como a incidência de complicações pós-operatórias: Disfunção do Enxerto (DE), Não funcionamento primário do enxerto (NFPE), trombose arterial, complicação biliar e óbito.

A DE foi definida como o pico sérico de AST maior que 1500 U/L e/ou ALT maior que 1000 U/L nos sete primeiros dias de pós-operatório, refletindo um mau funcionamento dos hepatócitos e lesão celular¹⁵. O NFPE foi definida como a indicação de retransplante em até 72 horas após o transplante devido à má função do enxerto, estabelecida pelo examinador⁸. Definiu-se como complicação biliar a presença de estenose de vias biliares, o mesmo foi

suspeitado pela elevação de enzimas hepáticas e bilirrubinas, e confirmado pela identificação na colangiorrressonância ou colangiografia endoscópica ou percutânea.

As variáveis quantitativas foram submetidas ao teste de Komolgorov-Smirnov para verificação da normalidade. Foram aplicados os testes estatísticos adequados para variáveis contínuas ou nominais. Para variáveis de distribuição normal, foi utilizado o Teste t de Student e para variáveis de distribuição não-normal o teste de Mann-Whitney. Variáveis nominais foram examinadas pelo teste do Qui-quadrado. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana, mínimo e máximo. Diferenças foram consideradas significativas quando o valor de “p” foi menor que 0,05.

Resultados

Durante o período do estudo, foram realizados 94 transplantes hepáticos em 87 pacientes no Hospital das Clínicas da UFMG. Foram excluídos seis pacientes menores de 18 anos e sete retransplantes. Trinta e seis pacientes foram excluídos por não ter sido usado nenhuma das duas soluções em estudo: vinte e cinco destes foram perfundidos com solução Celsior e onze com a solução HTK. Em dois casos não houve comunicação entre a equipe da captação e o pesquisador em tempo hábil para que houvesse a coleta dos dados e o acompanhamento do paciente.

Foi estudada amostra de 43 pacientes e seus respectivos doadores: em 21 casos foi utilizada a solução UW e nos demais 22 foi utilizada a solução IGL1. Nenhum paciente abordado recusou-se a participar do estudo. Os dois grupos de doadores apresentaram perfil semelhante, não havendo diferenças significativas quanto à situação clínica, hemodinâmica e laboratorial dos mesmos.

Os doadores foram distribuídos em grupos etários, com a maior concentração de doadores na faixa entre 40 anos e 50 anos de idade. A média de idade dos doadores (\pm DP) foi semelhante nos dois grupos (UW 40,81 \pm 3,23 anos e IGL1 42,05 \pm 2,81 anos, $p=0,77$), assim como o IMC (UW 25,31 \pm 0,80 kg/m² e IGL1 25,85 \pm 0,68 kg/m², $p=0,60$). No momento da captação, os grupos recebiam doses de noradrenalina semelhantes (UW 0,1mcg/kg/min, valores entre 0-0,76 mcg/kg/min; IGL1 0,095 mcg/kg/min, valores entre 0-1,38 mcg/kg/min, $p=0,41$).

O DRI médio foi de $1,40 \pm 0,65$ no grupo UW e $1,48 \pm 0,61$ no grupo IGL1 ($p=0,37$). O valor de DRI=1,4 correspondeu ao percentil 50 dos valores encontrados: do total representado pelos 43 pacientes, 47,9% apresentou DRI<1,4 (UW = 27,9% e IGL1 = 20,9%) e 52,1% apresentou DRI>1,4 (UW = 20,9% e IGL1 = 30,2%).

Em relação aos receptores, em ambos os grupos a idade média foi semelhante (UW $49,09 \pm 2,95$ anos e IGL1 $49,94 \pm 2,89$ anos, $p=0,94$). O peso médio dos receptores foi de $76,89 \pm 3,29$ kg no grupo UW e $72,76 \pm 2,76$ kg no grupo IGL1, sem diferença estatística ($p=0,34$). O tempo de fase anepática, isquemia fria, isquemia quente e a duração do transplante tiveram médias semelhantes nos dois grupos ($p>0,05$).

O volume médio, por paciente, de concentrado de hemácias usado no grupo IGL1 foi semelhante ($4,23 \pm 0,73$ unidades) ao grupo UW ($3,05 \pm 0,82$ unidades), sendo $p=0,29$. Durante a operação, 54,5% dos pacientes do grupo IGL1 necessitaram de mais de três bolsas de concentrado de hemácias durante a operação, comparados a 42,9% dos pacientes do grupo UW. A frequência de pacientes que necessitaram de mais de 4 bolsas de plasma e de plaquetas foi semelhante entre os dois grupos. Tabela 1

Tabela 1: Necessidade de transfusão de CH e plaquetas e volume transfundido de CH e plasma em 43 receptores acompanhados durante transplante hepático com uso da solução IGL1 ou UW para perfusão do enxerto

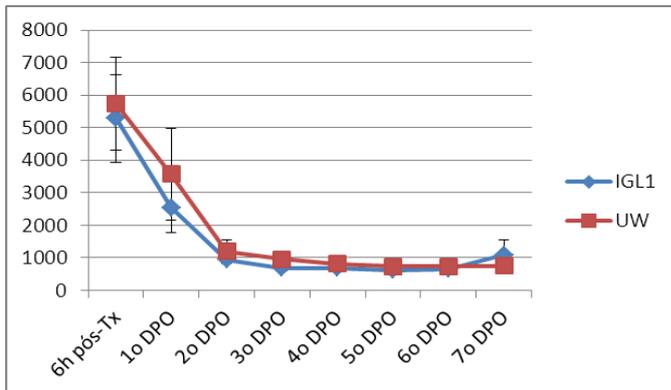
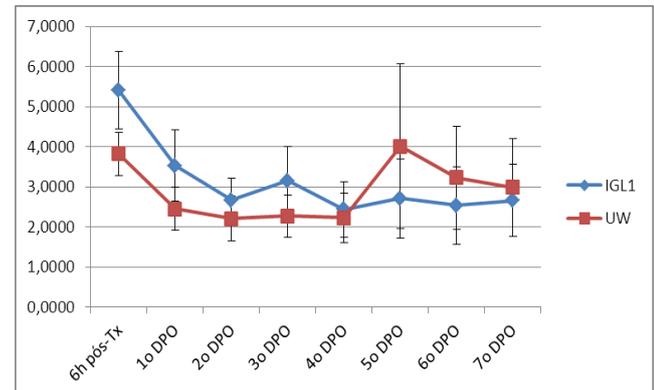
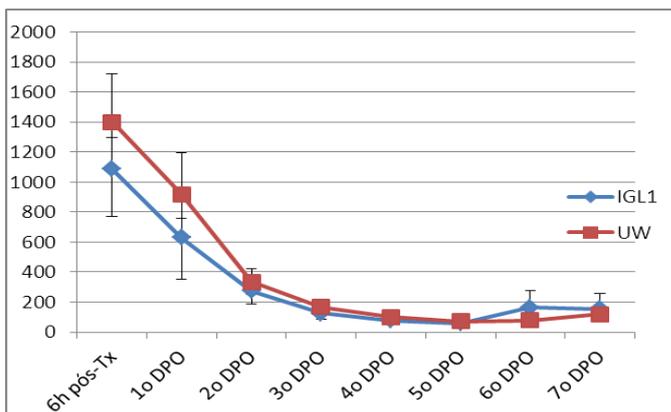
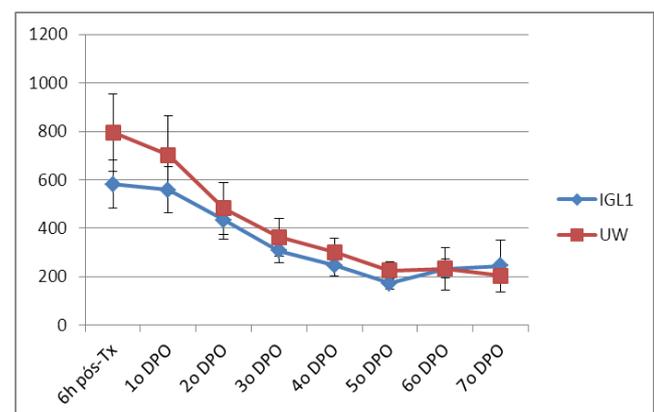
Categoria	IGL1		UW		P	
	n	%	n	%		
Necessidade de transfusão de CH	N	3	13,6	8	38,1	0,06
	S	19	86,4	13	61,9	
>3 unidades de CH ¹	N	10	45,5	12	57,1	0,50
	S	12	54,5	9	42,9	
>4 unidades de Plasma ²	N	16	72,7	15	71,4	0,80
	S	6	27,3	6	28,6	
Necessidade de transfusão de Plaquetas	N	10	45,5	10	47,6	0,93
	S	12	54,5	11	52,4	

CH=concentrado de hemácias

¹ unidades de 300ml

² unidades de 200ml

Os níveis de AST, ALT, LDH e bilirrubina total apresentaram valores semelhantes quando realizada a comparação entre os grupos UW e IGL1 ($p>0,05$), em todos os momentos pós-operatórios estudados. Figuras 1,2,3 e 4

Figura 1: Níveis de LDH nos receptores ($p>0,05$)Figura 2: Níveis de Bilirrubina Total nos receptores ($p>0,05$)Figura 3: Níveis de AST nos receptores ($p>0,05$)Figura 4: Níveis de ALT nos receptores ($p>0,05$)

Em relação às complicações e resultados adversos no pós-operatório, a trombose da artéria hepática foi evidenciada em apenas um caso no total, do grupo UW. A complicação biliar, representada pela estenose, esteve quatro vezes mais presente no grupo UW (19% do grupo) do que no grupo IGL1 (4,5% do grupo), $p>0,05$. A DE ocorreu em índices semelhantes nos dois grupos: 14,3% dos pacientes UW e 13,6% IGL1 (6 casos no total, sendo 3 de cada grupo). O NFPE, por sua vez, foi diagnosticado em 3 pacientes, sendo 1 do grupo UW e 2 do grupo IGL1.

O percentual de óbitos também foi semelhante, ocorrendo em 4 casos do grupo UW (9,3% do total de pacientes) e 5 casos do grupo IGL1 (11,6% do total de pacientes). Tabela2

Tabela 2: Frequência de complicações pós-operatórias e óbito

	Categoria	IGL1		UW		p
		n	%	n	%	
Trombose da artéria hepática	Não	22	100,0	20	95,2	0,30
	Sim	0	0,0	1	4,8	
Complicação biliar	Não	21	95,5	17	81,0	0,13
	Sim	1	4,5	4	19,0	
DE	Não	19	86,4	18	85,7	0,95
	Sim	3	13,6	3	14,3	
NFPE	Não	20	90,9	20	95,2	0,57
	Sim	2	9,1	1	4,8	
Óbito	Não	17	77,3	17	81,0	0,76
	Sim	5	22,7	4	19,0	

DE=Disfunção do Enxerto, NFPE= Não Funcionamento Primário do Enxerto

Ao considerar apenas a faixa etária de doadores abaixo dos 60 anos, nota-se que a incidência de estenose biliar nos receptores foi significativamente mais elevada no grupo UW($p=0,048$).

Tabela 3

Tabela 3: Estenose biliar em receptores de doadores < 60 anos.

Solução de Preservação	Complicação Biliar		Total	p
	Não	Sim		
IGL1	21	0	21	0,048
UW	16	4	20	

Discussão

Em vista da grande demanda de pacientes na fila para o transplante, vem sendo cada vez mais necessária a captação de enxertos de doadores com critérios estendidos. Os enxertos esteatóticos, conservados com soluções de alta viscosidade como a UW, apresentam ainda maior prejuízo na perfusão da microcirculação⁹.

A solução IGL1 foi desenvolvida com o objetivo de diminuir o impacto da alta viscosidade e dos altos níveis de potássio sobre o enxerto. Ela apresenta em sua fórmula o PEG como agente osmótico e a inversão da concentração de sódio e potássio encontrada na solução UW. Ao ser adicionado à solução UW, foi evidenciado que o PEG aparentemente reduz a

agregação das hemácias quando comparado ao hidroxietilamido, não alterando a função fisiológica destas células¹⁰.

A idade dos doadores é considerada por muitos como o critério mais importante relacionado à evolução dos pacientes após o transplante: Frühauf *et al.*¹¹ refutaram a associação de fatores relativos ao doador classicamente citados como associados a pior prognóstico pós-operatório (DRI, hipernatremia, níveis de AST e ALT, esteatose hepática), atribuindo maior risco apenas à idade avançada do doador. Schemmer *et al.*¹² também demonstraram que apenas a idade (no caso, maior que 55 anos) foi relacionada ao pior prognóstico do enxerto, excluindo o efeito das outras variáveis incluídas nos critérios estendidos. A semelhante média de idade encontrada em nosso trabalho corrobora a afirmação de que os dois grupos de doadores são equiparáveis e permite a adequada avaliação dos resultados apresentados.

A mediana do DRI de nossa população é maior que aquela encontrada por Feng *et al.*² (média de DRI=1,34 em sua amostra), porém, a despeito da hipótese inicial do trabalho, o valor encontrado não é distante das médias encontradas por outros autores, sendo inclusive menor que a média encontrada por um grande trabalho europeu conduzido entre 2003 e 2007 (DRI=1,45)¹³. Assim, o perfil clínico dos doadores brasileiros evidenciado pelo cálculo do DRI pode ser considerado semelhante ao apresentado na Europa.

Idealmente, o tempo de isquemia fria deve ser menor que 12 a 18 horas para não afetar a sobrevivência do enxerto¹¹. Tal meta foi alcançada em nosso estudo, sendo as médias semelhantes para ambos os grupos de enxertos, assim como foram satisfatórios os tempos de isquemia quente, fase anepática e duração do transplante na grande maioria dos casos estudados. Dessa forma, acredita-se que tais variáveis não afetaram de maneira negativa a evolução dos pacientes após o transplante.

Os níveis de AST e ALT relativos aos receptores deste estudo aproximam-se dos encontrados em um trabalho de metodologia semelhante conduzido por Dondéro *et al.*⁹ Ao comparar as soluções UW e IGL1, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de AST e ALT entre os dois grupos, mas o grupo IGL1 apresentou níveis mais altos de bilirrubina total segundo o autor. Nosso trabalho também demonstrou semelhança nos níveis de AST e ALT entre os dois grupos, porém não demonstrou desvantagem evidente do grupo IGL1 quanto à bilirrubina ($p>0,05$).

A incidência das complicações biliares em nosso estudo vai ao encontro daquela demonstrada na literatura (10%-30% dos casos)¹⁴. Li *et al.* já haviam demonstrado a predisposição à estenose biliar relacionada à solução UW devido à sua alta viscosidade¹⁴, e Andujar *et al.*,¹⁵ ao comparar as soluções UW e Celsior®, indicou desvantagem da primeira devido à maior incidência de estenose biliar nesse grupo.

Pirenne *et al.*¹⁶ realizaram estudo em que compararam a incidência de estenose biliar em dois grupos de pacientes após o transplante, sendo utilizada uma solução de conservação de baixa viscosidade em um grupo e a solução UW em outro. Foi demonstrado que o primeiro grupo apresentou estenose biliar em 4,1% dos casos, comparado a 29,7% dos pacientes do segundo grupo. Foi levantada a hipótese de que a solução de baixa viscosidade permitiria um melhor fluxo pela microcirculação peribiliar, levando à maior integridade dos canais biliares do enxerto para o transplante, o que foi corroborado por outros autores¹⁷. Tais evidências vão ao encontro dos resultados de nossa casuística. A duração da isquemia fria, sabidamente associada à maior incidência de estenose biliar,¹⁸ foi semelhante entre os grupos UW e IGL1, o que afasta esta variável como responsável pela diferença entre ambos no presente trabalho.

Estudo recente já havia demonstrado os benefícios da solução IGL1 na proteção dos ductos biliares em comparação com a solução UW⁹. Porém, foi evidenciado apenas um prejuízo ao fluxo biliar ao nível dos canalículos biliares, sem demonstrar diferenças quanto às repercussões clínicas nos pacientes. Deve ser salientado, no entanto, que a incidência de complicações biliares só se apresentou diferente quando foi afastado o impacto negativo da utilização de doadores com idade acima de 60 anos.

Embora este seja o primeiro estudo que evidenciou diferença com significância estatística na incidência de estenose biliar entre essas duas soluções, devem ser ressaltadas as limitações quanto a esses resultados. Como não houve direcionamento para o estudo específico da variável “estenose biliar”, muitos fatores intervenientes para esta complicação não foram contemplados, como a técnica empregada para a anastomose, a habilidade do cirurgião e o calibre das vias biliares do receptor e do enxerto¹⁸. Além disso, um paciente do grupo UW que evoluiu com estenose biliar apresentava colangite esclerosante primária como indicação ao transplante. Tal doença é sabidamente implicada no maior risco de estenose biliar pós-

operatória¹⁷, sendo um fator que pode gerar confusão sobre a causalidade da complicação neste paciente. Por outro lado, a adequada randomização a que foi submetida nossa população confere maior poder estatístico à associação entre estenose biliar e solução de conservação, visto que ambos os grupos estiveram submetidos à mesma chance de exposição às condições previamente citadas.

A incidência de NFPE é de 6% e a DE pode atingir níveis superiores a 20%, segundo Ploeg *et al.*¹⁹ Nosso trabalho não apresentou valores tão elevados e não houve diferenças significativas entre os dois grupos avaliados. Depois do NFPE, a trombose da artéria hepática é a principal causa de falência do enxerto.²⁰ A incidência de trombose de artéria hepática está dentro dos níveis apresentados por outros autores, que citam índices de 3% a 12%.²⁰ Devido à baixíssima incidência encontrada na amostra, não é possível qualquer hipótese sobre a vantagem de uma solução sobre a outra nesse aspecto. O índice de óbito encontrado também não evidenciou diferenças importantes entre os dois grupos avaliados.

Em dois casos de enxertos perfundidos com a solução IGL1 o tempo de acompanhamento pós-operatório dos pacientes transplantados foi menor que seis meses (um caso acompanhado por três meses e outro por cinco meses) no momento da análise estatística. Embora o curto período de acompanhamento possa ser criticado, Feng *et al.*² demonstraram que a estenose biliar nos enxertos perfundidos com solução de baixa viscosidade, como a solução IGL1, ocorre predominantemente nos primeiros quatro meses após o transplante. Ao contrário, soluções de alta viscosidade como a UW podem estar associadas a estenose biliar até um ano após o transplante⁶.

Conclusão

Não foram encontradas diferenças em relação às repercussões clínicas avaliadas nos receptores após o transplante hepático, sugerindo que a intensidade da lesão de isquemia-reperusão foi semelhante entre as duas soluções. O emprego da solução IGL1 na população brasileira demonstrou resultados similares aos evidenciados nos estudos europeus. A maior incidência de estenose biliar no pós-operatório dos receptores do grupo UW comparado ao IGL1 deve ser investigada em estudos direcionados e com maior casuística.

Referências Bibliográficas

- 1 - Jamieson NV, Sundberg R, Lindell S, Claesson K, Moen J, Vreugdenhil PK, et al. Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution. *Transplantation*. 1988; **46**(4): 517-22.
- 2 - Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006; **5**(4): 490-4.
- 3 - Ben Abdennebi H, Steghens JP, Hadj-Aissa A, Barbieux A, Ramella-Virieux S, Gharib C, et al. A preservation solution with polyethylene glycol and calcium: a possible multiorgan liquid. *Transpl Int*. 2002; **15**(7): 348-54.
- 4 - Mosbah IB, Zaouali MA, Martel C, Bjaoui M, Abdennebi HB, Hotter G, et al. IGL-1 solution reduces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in rat liver transplantation. *Cell Death Dis*. 2012; **3**: e279.
- 5 - Briceno J, Ciria R, de la Mata M, Rufian S, Lopez-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010; **90**(5): 530-9.
- 6 - Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006; **6**(4): 783-90.
- 7 - Donor Risk Index for Liver Transplantation Calculator. [acesso em 10/06/13]; Disponível em: gastro.cchmc.org/calculators/donor-risk-index/
- 8 - Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987; **19**(1 Pt 3): 2378-82.
- 9 - Dondero F, Paugam-Burtz C, Danjou F, Stocco J, Durand F, Belghiti J. A randomized study comparing IGL-1 to the University of Wisconsin preservation solution in liver transplantation. *Ann Transplant*. 2010; **15**(4): 7-14.
- 10 - Mosbah IB, Franco-Gou R, Abdennebi HB, Hernandez R, Escolar G, Saidane D, et al. Effects of polyethylene glycol and hydroxyethyl starch in University of Wisconsin preservation solution on human red blood cell aggregation and viscosity. *Transplant Proc*. 2006; **38**(5): 1229-35.
- 11 - Fruhauf NR, Fischer-Frohlich CL, Kutschmann M, Schmidtman I, Kirste G. Joint impact of donor and recipient parameters on the outcome of liver transplantation in Germany. *Transplantation*. 2011; **92**(12): 1378-84.
- 12 - Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U, Gerling T, Mehrabi A, Sauer P, et al. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Proc*. 2007; **39**(2): 529-34.
- 13 - Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG, et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl*. 2012; **18**(1): 112-9.
- 14 - Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood RP, Marujo W, Shaw BW, Jr. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 1992; **164**(5): 536-40.
- 15 - Lopez-Andujar R, Deusa S, Montalva E, San Juan F, Moya A, Pareja E, et al. Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior. *Liver Transpl*. 2009; **15**(12): 1709-17.
- 16 - Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiba T, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001; **7**(6): 540-5.

- 17 - Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant*. 2012; **2012**: 164329.
- 18 - Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992; **16**(1): 49-53.
- 19 - Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; **55**(4): 807-13.
- 20 - Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, Lopez R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc*. 2010; **42**(8): 2970-2.

ANEXO A: COMPOSIÇÃO QUÍMICA DAS SOLUÇÕES

Componente	UW	IGL1
Hidroxietilamido	0,25 mM	-
Lactobionato	100 mmol/l	100 mmol/l
Rafinose	30 mmol/l	30 mmol/l
Fosfato	25 mmol/l	25 mmol/l
Glutation	3 mmol/l	3 mmol/l
Allopurinol	1 mmol/L	1 mmol/L
Adenosina	5 mmol/L	5 mmol/L
Sódio	30 mmol/L	125 mmol/L
Potássio	125 mmol/L	30 mmol/L
Sulfato de Magnésio	5 mmol/L	5 mmol/L
Polietilenoglicol	-	0,03 mmol/L
Hidróxido de Sódio 2N	qsp pH 7,2 a 7,4	qsp pH 7,2 a 7,4

ANEXO B: CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG

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

Parecer nº. ETIC 0660.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Agnaldo Soares Lima
Departamento de Cirurgia
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de março de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Evolução de enxertos hepáticos transplantados após perfusão com solução IGL® ou solução Viaspan®: Intensidade de síndrome de reperusão, incidência de não-funcionamento primário, de complicações vasculares e de complicações biliares até 6 meses pós-transplante**" 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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Maria Teresa Marques Amaral".

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG