

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

EMERSON SEIBERLICH REZENDE

**AVALIAÇÃO DOS RECEPTORES SOLÚVEIS DO FATOR DE
NECROSE TUMORAL COMO PREDITOR DE DISFUNÇÃO
MIOCÁRDICA DURANTE TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Belo Horizonte
2013

EMERSON SEIBERLICH REZENDE

AVALIAÇÃO DOS RECEPTORES SOLÚVEIS DO FATOR DE
NECROSE TUMORAL COMO PREDITOR DE DISFUNÇÃO
MIOCÁRDICA DURANTE 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 obtenção do Grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e a Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Coorientador: Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
BELO HORIZONTE
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof^a. Dra. Ivana Duval de Araújo

Prof. Dr. Tarciso Afonso Nunes

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Renato Santiago Gomez

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Sumara Marques Barral (Representante Discente)

Dedico esta dissertação aos meus pais e à minha esposa Raquel

AGRADECIMENTOS

A todos que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho, em especial:

A Deus por me dar paz e sabedoria.

Aos meus pais pelo carinho e vibração.

À minha esposa pela companhia, paciência e incentivo.

Ao Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches pela orientação.

Ao Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior pela coorientação.

Ao amigo Bruno Salomé de Moraes pela ajuda e contribuições desde o início deste projeto.

Aos amigos da equipe de anestesiologia dos Hospitais SOCOR e Vera Cruz, que permitiram minha liberação, para que eu pudesse dedicar-me a este trabalho.

Aos amigos da equipe de anestesiologia do transplante hepático do HC-UFMG pela ajuda na coleta dos dados e pelos nove anos de convivência dos quais tenho saudades.

À equipe de transplante hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG pela excelência e amizade.

Aos laboratórios de Pesquisa Endocrinológica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e de Imunofarmacologia do ICB da UFMG.

À FAPEMIG- Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais pelo apoio neste trabalho.

RESUMO

Introdução: Os pacientes cirróticos têm perfil inflamatório exacerbado, com níveis plasmáticos elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e de receptores solúveis 1 e 2 do TNF alfa (sTNF-R1 e sTNF-R2). A fase anepática do transplante hepático (TH) é considerada crítica por ocorrer intensas alterações no sistema cardiovascular (SCV). O objetivo deste estudo foi avaliar a dosagem plasmática pré-operatória do sTNF-R1 e sTNF-R2 com a finalidade de identificar os pacientes com risco de evolução hemodinâmica desfavorável durante a fase anepática. **Método:** Avaliou-se 101 pacientes adultos (73 homens – 72,2%) submetidos a transplante ortotópico de fígado de doador cadáver, com preservação da veia cava inferior retro-hepática (técnica *piggyback*), realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Foram comparadas as dosagens plasmáticas pré-operatória dos sTNF-R1 e sTNF-R2, o uso pré-operatório de propranolol, além de outras características clínicas e cirúrgicas, com os grupos de desfecho favorável - aumento (grupo I, n=28) e desfavorável - diminuição (grupo II, n=73) do índice cardíaco (IC) durante a fase anepática do TH. **Resultados:** Não houve diferença de gravidade pelo sistema MELD entre os grupos I e II ($p=0,36$). A concentração sérica do sTNF-R1 no grupo I (3902[507-19692]) não diferenciou significativamente do grupo II (3539[336-31491]), $p=0,61$; o mesmo ocorreu para os sTNF-R2 nos grupos I (4137[1997-13264]) e II (4113[2256-15954]), $p=0,63$. Pacientes que fizeram uso pré-operatório de propranolol no grupo I (46,4%) foi semelhante estatisticamente aos do grupo II (56,2%), $p=0,38$. A mediana das concentrações séricas de sTNF-R1 (3576[444-31491]) e de sTNF-R2 (3862[1997-1594]) no grupo Não-betabloqueador comparado com as concentrações de sTNF-R1 (3500[336-11377]) e de sTNF-R2 (4179[2384-10328]) no grupo Betabloqueador foi estatisticamente semelhante. **Conclusões:** O nível sérico pré-operatório de sTNF-R1 e sTNF-R2 não se associou à piora do IC na fase anepática do TH. A administração do propranolol pré-operatório pode ser considerada segura, pois não se associou à piora do IC na fase anepática do TH. Não houve associação entre a administração do propranolol pré-operatório com os níveis séricos pré-operatório de sTNF-R1 e sTNF-R2.

Palavras-chave: Transplante de fígado; Débito cardíaco; Antagonistas adrenérgicos beta; Tumor de necrose tumoral alfa

ABSTRACT

Introduction: Cirrhotic patients have an exacerbated inflammatory status, with high plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and of soluble 1 and 2 of TNF alpha (sTNF-R1 and sTNF-R2). The anhepatic phase of the liver transplant (LT) is considered critical as intense changes occur in the cardiovascular system (CVS). The purpose of this study was to evaluate the preoperative plasma dose of sTNF-R1 and sTNF-R2 in order to identify patients at risk of a poor hemodynamic evolution during the anhepatic phase.

Method: One hundred and one adult patients (73 males - 72.2%) who were submitted to orthotopic cadaver donor liver transplant, preserving the retrohepatic vena cava inferior (*piggyback* technique), performed at Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) were evaluated in our study. Preoperative plasma doses of sTNF-R1 and sTNF-R2, preoperative use of propranolol as well as other clinical and surgical characteristics, were compared between the groups with a favorable outcome - increase (group I, n=28) and with an unfavorable outcome – decrease (Group II, n=73) of the cardiac index (CI) during the anhepatic phase of the LT.

Results: There were no significant differences in the severity of the MELD system between the I and II groups ($p=0.36$). Serum concentration of sTNF-R1 in the group I (3902[507-19692]) was not significantly different from the group II (3539[336-31491]), $p=0.61$; and the same happened regarding sTNF-R2 in the favorable (4137[1997-13264]) and unfavorable outcomes (4113[2256-15954]), $p=0.63$. Patients who received propranolol preoperatively in the group I (46.4%) were statistically similar to those of the group II (56.2%), $p=0.38$. The median of serum concentrations of sTNF-R1 (3576[444-31491]) and of sTNF-R2 (3862[1997-1594]) in the Non-beta-blocker group was statistically similar when compared with concentrations of sTNF-R1 (3500[336-11377]) and of sTNF-R2 (4179[2384-10328]) in the Beta-blocker group.

Conclusions: Preoperative serum levels of sTNF-R1 and sTNF-R2 have not been associated with a decreased CI in the anhepatic phase of the LT. Preoperative administration of propranolol may be considered safe as it has not been associated with a decreased CI in the anhepatic phase of the LT. Preoperative administration of propranolol there was no association with preoperative serum levels of sTNF-R1 and sTNF-R2.

Keywords: Liver transplantation; Cardiac output; Adrenergic beta – Antagonists; Tumor necrosis factor - alpha

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APCT	Anastomose porto cava temporária
ASC	Área de superfície corporal
CAP	Cateter de artéria pulmonar
DC	Débito cardíaco
DHET	Doença hepática em estágio terminal
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GPVH	Gradiente de pressão venosa hepática
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
HCV	Vírus da hepatite C
HP	Hipertensão porta
IC	Índice cardíaco
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IRVP	Índice de resistência vascular periférica
MELD	Modelo para doença hepática terminal
PAP	Pressão da artéria pulmonar
PCP	Pressão capilar pulmonar
PIA	Pressão intra-arterial média
PVC	Pressão venosa central
RV	Remodelamento ventricular
SCV	Sistema cardiovascular
sTNF-R1	Receptor solúvel tipo 1 do fator de necrose tumoral alfa
sTNF-R2	Receptor solúvel tipo 2 do fator de necrose tumoral alfa
SVO ₂	Saturação venosa mista
TH	Transplante hepático
TNF	Fator de necrose tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Análise descritiva das variáveis dos pacientes estudados.....	26
Tabela 2	Característica da população do estudo em frequência e porcentagem	27
Tabela 3	Comparação dos níveis de sTNF-R e o uso de noradrenalina na fase anepática	28
Tabela 4	Comparação dos níveis de sTNF-R e o uso de medicação betabloqueadora no período pré-operatório	28
Tabela 5	Associação de variáveis categóricas com os grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática – Grupos I e II.....	29
Tabela 6	Associação de variáveis contínuas com os grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática – Grupos I e II.....	30
Tabela 7	Associação de variáveis categóricas com os cinco grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática.....	31
Tabela 8	Associação de variáveis contínuas com os cinco grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Indicações de transplante hepático no grupo estudado	21
Gráfico 2	Proporção de pacientes com sTNF-R1 superior e inferior ou igual a 3000 pg/ml entre os grupos I e II	29
Gráfico 3	Proporção de pacientes com sTNF-R2 superior e inferior ou igual a 6000 pg/ml entre os grupos I e II	30
Gráfico 4	Proporção de pacientes com sTNF-R1 superior e inferior ou igual a 3000 pg/ml entre os cinco grupos	32
Gráfico 5	Proporção de pacientes com sTNF-R2 superior e inferior ou igual a 6000 pg/ml entre os cinco grupos	32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS	14
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3.1 Intraoperatório no transplante hepático	15
3.2 Medicamentos betabloqueadores adrenérgicos	16
3.3 Citocinas	17
4 MÉTODO	20
4.1 Casuística.....	20
4.2 Coleta de dados	21
4.2.1 Período pré-operatório	21
4.2.2 Período intraoperatório	22
4.2.3 Marcadores inflamatórios solúveis	23
4.2.3.1 Coleta	23
4.2.3.2 Mensuração dos marcadores inflamatórios solúveis	23
4.3 Composição dos grupos	24
4.4 Análise estatística	24
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	34
7 CONCLUSÕES.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
ANEXOS.....	48
APÊNDICES	52

1 INTRODUÇÃO

Desde o primeiro transplante hepático (TH) em humanos realizado em Denver, Colorado nos Estados Unidos da América por Starzl *et al.* (1) em 1963, grandes avanços, como a melhor preservação dos órgãos, aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, ampliação dos conhecimentos da anestesiologia e evolução da terapia imunossupressora, transformaram o TH na melhor opção terapêutica para doença hepática em estágio terminal (DHET). Atualmente a sobrevida após TH é de, aproximadamente, 90%, 85% e 80% em um, três e cinco anos respectivamente (2).

Com intuito de priorizar os pacientes mais graves, que aguardam a doação de órgãos para realização do TH, vários países adotaram o sistema score de gravidade MELD - modelo para doença hepática terminal, do inglês *model for end stage liver disease* (3). No Brasil essa mudança na alocação ocorreu em 2006, havendo uma redução da permanência e da mortalidade dos pacientes alocados na lista de espera para transplantes, sem mudanças nos resultados após o TH (4).

A cirrose hepática é uma doença crônica do fígado de diversas etiologias e pode ser definida anatomicamente por um processo de fibrose difusa associado a formação de nódulos e com frequente necrose hepatocelular. É a causa mais comum de hipertensão porta (HP), ocasionando aumento tanto da resistência vascular intra-hepática como do fluxo portal. Esses aumentos ocorrem por distorção na arquitetura do fígado, secundário à fibrose tissular e aos nódulos regenerativos, e, ainda, devido à diminuição da produção endógena de óxido nítrico. É necessário o aumento do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) acima de 10mmHg para a formação das colaterais portossistêmicas. O GPVH é determinado pela diferença de pressão entre a circulação sistêmica e a circulação portal. A HP esta associada a graves complicações como ascite, encefalopatia hepática e sangramento de varizes esofagogástricas (5). A redução do GPVH abaixo de 12mmHg é essencial para diminuir o risco de hemorragia digestiva alta nos pacientes com DHET. Os medicamentos betabloqueadores não seletivos, como o propranolol e o pindolol, reduzem a HP, por atuarem na diminuição do débito cardíaco (DC) e na vasoconstrição esplâncnica, reduzindo o fluxo portal (5-7). As ações farmacológicas dos betabloqueadores têm interferência no sistema cardiovascular (SCV) durante o período perioperatório do TH, impactando na funcionalidade do fígado transplantado (8).

O período intraoperatório do TH é, classicamente, dividido em três fases: fase pré-anepática, fase anepática e fase neo-hepática. Durante a fase anepática alterações hemodinâmicas intensas podem ocorrer e é importante que o anesthesiologista esteja preparado para otimizar esse paciente durante reperfusão do enxerto, momento crítico, que ocorre nos primeiros minutos da fase neo-hepática e com alta incidência de instabilidade do SCV (9).

Em estudos recentes tem se demonstrado que os pacientes com doença hepática crônica têm perfil inflamatório exacerbado, com níveis plasmáticos elevados de citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF) alfa e de receptores solúveis do TNF alfa (10, 11). Outros estudos associam as citocinas e seus receptores à insuficiência cardíaca (12) e à disfunção coronariana (13), mostrando haver uma interação do SCV com os marcadores inflamatórios.

O conhecimento da interferência do estado inflamatório pré-operatório da DHET no SCV durante a fase anepática do TH, a fim de permitir à equipe médica reconhecer e otimizar antecipadamente os pacientes potencialmente mais susceptíveis a um desfecho desfavorável intraoperatório, poderá aumentar a sobrevida do enxerto.

2 OBJETIVOS

Objetivo primário: Relacionar as dosagens séricas dos receptores solúveis tipo 1 e 2 do TNF (sTNF-R1 e sTNF-R2) pré-operatório com a evolução do índice cardíaco (IC) na fase anepática do transplante ortotópico de fígado doador cadáver.

Objetivo secundário: Avaliar interferência do uso pré-operatório do betabloqueador na dosagem sérica dos receptores sTNF-R1 e sTNF-R2 e no IC durante fase anepática do TH.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Intraoperatório no transplante hepático

O paciente com DHET apresenta o sistema circulatório com o perfil hiperdinâmico, caracterizado por aumento do DC, diminuição da resistência vascular periférica e diminuição da pressão arterial. Estas alterações ocorrem devido ao desequilíbrio entre mediadores vasoconstritores e vasodilatadores (14). O risco de complicações coronarianas, mesmo no paciente sem doença oclusiva, é aumentado no intraoperatório devido à coexistência da alta demanda metabólica, da elevação do fluxo sanguíneo coronariano e do processo inflamatório crônico, que podem ocasionar instabilidade da placa coronariana e ocasionar disfunção miocárdica (15, 16).

O intraoperatório do TH consiste em três fases bem definidas: pré-anepática, anepática e neo-hepática. A fase pré-anepática começa com a incisão cirúrgica e termina com a interrupção do fluxo sanguíneo hepático. Nessa fase há riscos de importante perda volêmica com a incisão abdominal, drenagem da ascite e dissecação dos vasos sanguíneos. Os riscos de sangramento estão relacionados com o grau de coagulopatia preexistente, a intensidade da HP e a complexidade do procedimento cirúrgico que é dificultado pela presença de aderências e circulações colaterais (17, 18).

A fase anepática do TH começa com a interrupção do fluxo sanguíneo para o fígado e termina com a reperfusão do enxerto, nesse período pode ocorrer profundas mudanças no SCV, ocasionado, principalmente, pela oclusão da veia cava inferior e da veia porta, reduzindo o retorno venoso (pré-carga) ao coração. Com a utilização da técnica *piggyback*, que tem como característica a preservação do fluxo na veia cava inferior, essas alterações hemodinâmicas são atenuadas (9, 19). A fase anepática requer intensa atuação no tratamento do desequilíbrio acidobásico e hidroeletrólítico, com a finalidade de proporcionar melhor condição clínica ao paciente durante reperfusão do fígado transplantado (18).

A fase neo-hepática é iniciada com a reperfusão do fígado transplantado. Esse é o momento crítico do TH, principalmente os primeiros cinco minutos, em que há aumento na concentração de potássio e de mediadores inflamatórios que são lançados pelo enxerto na circulação sistêmica, podendo ocasionar diminuição da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, do tônus vascular sistêmico e hipertensão pulmonar, acarretando grave

hipotensão arterial sistêmica com necessidade de intervenção imediata pelo anestesiológico. Esse quadro foi descrito como síndrome pós-reperfusão (9, 20). A manutenção da estabilidade hemodinâmica, associada ao alto DC, correlaciona-se diretamente com o transporte de oxigênio aos tecidos e é essencial para adequada perfusão e melhora da sobrevivência do enxerto (21, 22).

O cateter de artéria pulmonar (CAP) é a monitorização mais usada durante o TH. Permite o acompanhamento das pressões de enchimento do coração, da pressão da artéria pulmonar (PAP), da saturação venosa mista (SVO₂) e do IC. Com as evidências mostrando que o CAP está associado a uma maior incidência de arritmias e a não melhora dos resultados em pacientes críticos, tem sido difundido o uso de monitores de DC menos invasivos, porém a acurácia desses equipamentos ainda não está bem estabelecida no TH (23-25). O ecocardiograma transesofágico ganhou popularidade nos últimos anos por permitir direta visualização do perfil volêmico, da contratilidade e da movimentação da parede miocárdica, mas requer do operador uma curva de aprendizado longa (26, 27). A monitorização hemodinâmica invasiva durante o TH é fundamental, podendo auxiliar o anestesiológico na reposição volêmica, na escolha de drogas vasoativas, no diagnóstico de intercorrências, permitindo a otimização do SCV, que tem importante papel para funcionalidade do fígado transplantado (22).

3.2 Medicamentos betabloqueadores adrenérgicos

Há mais de quatro décadas, desde o desenvolvimento do propranolol por James Black e colaboradores (28), os betabloqueadores adrenérgicos vêm sendo utilizados no tratamento de hipertensão arterial sistêmica, na doença arterial coronariana, no infarto do miocárdio e na insuficiência cardíaca, destacando, principalmente, pela ação nos receptores beta-adrenérgicos do SCV. No coração, os receptores beta-1 atuam acelerando a despolarização no nó sinoatrial, aumentam a contratilidade do músculo cardíaco e aumentam a velocidade de condução nos tecidos de transmissão, determinando aumento do débito cardíaco. Já os receptores beta-2 têm ação na musculatura vascular periférica, causando vasodilatação (29).

Os betabloqueadores podem ser classificados em não-seletivos, bloqueando tanto os receptores beta-1 quanto os receptores beta-2, e em cardiosseletivos, agindo, principalmente, nos receptores beta-1 do coração. Podem ainda ser classificados em vasodilatadores quando têm ação antagonista nos receptores alfa-1 periférico, causando vasodilatação (30).

É muito frequente o uso do propranolol pelos pacientes candidatos ao TH. A administração de medicamentos betabloqueadores não-seletivos é recomendada para os pacientes com HP e varizes esofagogástricas, para prevenção do risco de sangramento, que é uma complicação temida nos cirróticos por apresentar altos índices de mortalidade, estando entre 10 a 20% em seis semanas (6).

Alguns autores têm demonstrado que o uso dos betabloqueadores adrenérgicos não-seletivos, como o propranolol, determina a redução do DC e o aumento da resistência vascular periférica tanto em voluntários saudáveis (31) quanto em pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático durante a fase pré-anepática (32). Também tem sido demonstrada a associação dos betabloqueadores com a redução do nível plasmático de sTNF-R1 e sTNF-R2 em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, mostrando um potencial efeito anti-inflamatório destes medicamentos (33).

3.3 Citocinas

As interleucinas (IL), os fatores de necrose tumoral, os interferons, os fatores de crescimento mesenquimal e as quimiocinas representam uma grande família de proteínas farmacologicamente ativas, chamadas de citocinas, que têm baixo peso molecular, não são armazenadas e são liberadas por diferentes tipos de células. Por atuar em diversas funções celulares, mediando a resposta imunológica e inflamatória, são consideradas pleiotrópicas. Desempenham uma ação em cascata, em que uma citocina age na célula-alvo, determinando a produção de mais citocinas. Ligam-se a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica, influenciando na atividade, na diferenciação, na proliferação e no processo de morte programada das células. Com relação à ação inicial, as citocinas podem ser classificadas em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, podendo estar envolvidas no desenvolvimento e progressão de doenças, incluindo as doenças cardiovasculares (34, 35).

As citocinas agem ligando-se, preferencialmente, aos receptores específicos em células-alvo, podendo desempenhar uma ação autócrina, parácrina ou endócrina. Os receptores das citocinas são, na sua maioria, heterodímeros com subunidades que são comuns a várias citocinas. Essa redundância permite maior efetividade imunomoduladora (36, 37).

Torre-Amione *et al.*, há mais de uma década, demonstraram efeito inotrópico negativo, em miócitos cardíacos de adultos, ocasionado pela ação sinalizadora do TNF alfa e seu receptor TNF-R1, modulando a disfunção ventricular esquerda e a progressão da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (38).

O remodelamento ventricular (RV) é um processo complexo e progressivo que envolve estímulos neuro-humorais e lançamento de citocinas. Os fibroblastos, as proteínas da matriz extracelular, os vasos coronarianos e os miócitos cardíacos estão envolvidos nesse processo. Alterações funcionais no RV, incluem a redução dos miócitos, adelgaçamento das áreas isquêmicas, dilatação das cavidades ventriculares, dissolução do colágeno, acúmulo de matriz intersticial, aumento da pressão nas paredes ventriculares, hipertrofia dos miócitos remanescentes e piora da função cardíaca (39, 40). Rivera *et al.*, em 2006, demonstraram que as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-alfa e a IL-6, interagem com a matriz extracelular na falência miocárdica desempenhando papel importante no RV. Estes autores demonstraram também, que os receptores solúveis sTNF-R1 e sTNF-R2, estão aumentados em maior proporção na cardiopatia isquêmica comparada com a miocardiopatia dilatada, além de haver uma correlação inversa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (40).

O TNF alfa é considerado uma das mais importantes citocinas pró-inflamatórias de ação pleiotrópica. Ele é produzido por diversas células, dentre elas, as células do SCV, como macrófagos, células endoteliais e miócitos. Os receptores TNF-R1 e TNF-R2 são glicoproteínas transmembrana presentes em, praticamente, todas as células nucleadas, inclusive no coração. As regiões extracelulares desses receptores sofrem clivagem proteolítica e são liberadas das superfícies celulares na forma solúvel chamados de sTNF-R1 e sTNF-R2. Tem sido encontrada relação entre o aumento plasmático e urinário desses receptores solúveis com a classe funcional de ICC de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) (12, 36, 41, 42). O sTNF-R1 é apresentado, por alguns autores, como marcador de mortalidade superior a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em pacientes com ICC (43).

Os sTNF-R1 e sTNF-R2 são marcadores mais estáveis da inflamação comparados ao TNF-alfa e são considerados espelhos do estado inflamatório dos pacientes, pois apresentam maior meia-vida na circulação e refletem tanto a bioatividade do TNF-alfa quanto de outras citocinas inflamatórias, que podem, também, causar a liberação desses receptores solúveis (37). No cardiomiócito encontra-se tanto TNF-R1 quanto TNF-R2, que apresentam ações

distintas (39). Higuchi *et al.*, em 2004, em experimentação animal, demonstraram que TNF-R1 apresentava efeito cardiotoxico, enquanto TNF-R2 apresentava um efeito cardioprotetor, auxiliando na contenção da progressão da ICC (44).

Alguns autores têm demonstrado que altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-alfa, IL-1beta e IL-6, estão presentes nos pacientes com DHET (45), mostrando que eles apresentam um perfil inflamatório exacerbado.

4 MÉTODO

Trata-se de estudo prospectivo realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Esta pesquisa, que avalia a resposta inflamatória em pacientes submetidos a TH, recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFGM, projeto CAAE 0406.0.203.000-11 e constitui como adendo do estudo já aprovado CAAE 0244.0.203.000-08 para efeito de análise de parte dos dados (ANEXO A).

4.1 Casuística

Durante o período do estudo, de 29 de agosto de 2008 a 05 de janeiro de 2012, foram realizados, pela equipe de transplantes do HC-UFGM, 218 transplantes de fígado, sendo 13 retransplantes. Preencheram os critérios de inclusão 114 pacientes, que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A) após o convite para participar do estudo. Devido à deficiência na coleta dos dados hemodinâmicos, foram excluídos 13 pacientes.

Foram incluídos os pacientes que apresentavam as seguintes características:

- a) idade igual ou superior a 18 anos;
- b) ausência de cirurgia prévia de TH;
- c) ausência de cirurgia prévia de hepatectomia;
- d) não estar em uso pré-operatório de corticosteroide;
- e) ausência de instabilidade hemodinâmica pré-operatória, que foi caracterizada pela necessidade de uso de medicações vasopressoras;
- f) ausência de insuficiência hepática consequente à hepatite fulminante;
- g) ausência de insuficiência hepática consequente à hepatite autoimune;
- h) transplante com doador cadáver;
- i) realização da técnica cirúrgica *piggyback*;

j) aceitação na participação da pesquisa.

Cento e um pacientes participaram do estudo, 73 do sexo masculino (72,2%), portadores de insuficiência hepática submetidos a transplante ortotópico de fígado, com preservação da veia cava inferior retro-hepática por técnica de *piggyback*, com doador cadáver.

Como mostra o Gráfico 1, as indicações de TH no grupo estudado foram: cirrose pós-viral C (33,7%), cirrose etanólica (28,7%), cirrose criptogênica (20,8%), cirrose pós-viral B (6,9%) e outras (9,9%).

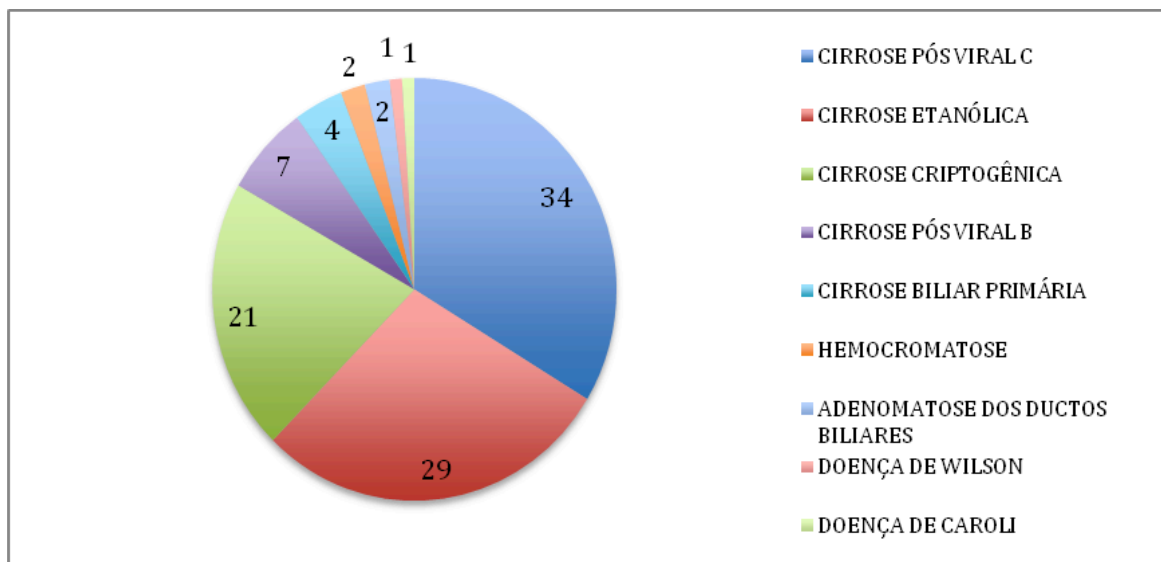


Gráfico 1 - Indicações de transplante hepático no grupo estudado.
Valor quantitativo (número de pacientes)

4.2 Coleta de dados (APÊNDICE B)

4.2.1 Período pré-operatório

No período pré-operatório, momentos antes do paciente ser levado ao bloco cirúrgico, foram coletados os seguintes dados: a) peso; b) altura; c) idade; d) uso de medicações pré-operatória e resultado dos exames laboratoriais pré-operatório. Foi calculado o escore de gravidade MELD.

4.2.2 Período intraoperatório

Os pacientes foram submetidos à anestesia geral balanceada, de acordo com o protocolo da equipe de anestesiologia do HC-UFMG (ANEXO B). Realizada antes da incisão cirúrgica, a monitorização invasiva continua:

- a) da pressão intra-arterial através da cateterização da artéria radial com uso do transdutor de pressão descartável TruWave (Edwards® registro ANVISA 80219050066);
- b) das pressões do átrio direito, da artéria pulmonar e da oclusão da artéria pulmonar com uso do transdutor de pressão descartável TruWave (Edwards® registro ANVISA 80219050066) e do cateter de Swan-Ganz DDC (Edwards® registro ANVISA 80219050049)
- c) do débito cardíaco com o uso do cateter de Swan-Ganz DDC (Edwards® registro ANVISA 80219050049) e do monitor Vigilance (Edwards® registro ANVISA 80219050095).

Os dados hemodinâmicos coletados incluíram:

- a) pressão intra-arterial média (PIA);
- b) pressão venosa central (PVC);
- c) pressão da artéria pulmonar média (PAP);
- d) pressão da oclusão da artéria pulmonar, chamada de pressão capilar pulmonar (PCP);
- e) frequência cardíaca (FC);
- f) débito cardíaco (DC);

Além dos dados hemodinâmicos, foi registrada a dosagem das drogas vasopressoras utilizadas no intraoperatório.

Os registros ocorreram nos seguintes tempos cirúrgicos:

- a) Indução da anestesia (T1);
- b) Início da fase anepática, caracterizado neste estudo como a clampagem da veia porta (T2);

c) Cinco minutos antes da reperfusão do enxerto, caracterizado neste estudo como final da fase anepática (T3).

Foi considerado como duração da fase pré-anepática, o tempo decorrido entre T1 e T2 (T1/T2) e como duração da fase anepática, o tempo decorrido entre T2 e T3 (T2/T3).

A partir dos dados coletados e utilizando software de cálculos do monitor Vigilance (Edwards® registro ANVISA 80219050095) foram calculados a área de superfície corporal (ASC), índice de resistência vascular periférica (IRVP) e índice cardíaco (IC). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso(Kg)} / (\text{altura em metros})^2$$

4.2.3 Marcadores inflamatórios solúveis

4.2.3.1 Coleta

No período pré-operatório imediato foram coletados três mililitros de sangue do acesso arterial para dosagem dos marcadores inflamatórios solúveis. Após a coleta, a amostra foi identificada, armazenada e enviada imediatamente ao Laboratório de Pesquisa Endocrinológica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG para ser centrifugada a 3000rpm por 10 minutos a quatro graus Celsius. Em seguida, o plasma foi armazenado a -70 graus Celsius, sendo descongelado no momento da análise dos marcadores.

4.2.3.2 Mensuração dos marcadores inflamatórios solúveis

As concentrações dos marcadores inflamatórios solúveis sTNF-R1 e sTNF-R2 foram mensuradas no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG (ANEXO C), utilizando-se a técnica de *imunoensaio enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA).

4.3 Composição dos grupos

Os pacientes foram alocados em grupos e foi avaliada a variação percentual do IC entre T2 e T3 (fase anepática). Para análise estatística foram, inicialmente, distribuídos em dois grupos:

Grupo I: pacientes que tiveram aumento do IC durante a fase anepática;

Grupo II: pacientes que tiveram redução do IC durante a fase anepática.

Para ampliar a análise estatística, foi criada uma nova composição em cinco grupos, com a subdivisão do grupo II, em 4 subgrupos de acordo com a gravidade do comprometimento da função miocárdica baseado na intensidade da redução do IC durante a fase anepática:

Grupo I: aumento do IC;

Grupo IIa: redução do IC inferior a 16%;

Grupo IIb: redução do IC igual ou maior a 16% e menor que 31%;

Grupo IIc: redução do IC igual ou maior a 31% e menor que 46%;

Grupo IId: redução do IC igual ou maior a 46% durante a fase anepática.

4.4 Análise estatística

Foi criado banco de dados com as variáveis coletadas e com as dosagens das concentrações plasmáticas dos sTNF-R1 e sTNF-R2. O software utilizado nas análises foi o SPSS versão 18 (SPSS Inc, Chicago, USA). O nível de significância de referência nas análises univariadas foi de 0,20. Na análise multivariada seria de 0,05. Um p-valor de uma variável é considerado significativo quando ele é menor do que o nível de significância estabelecido.

Para as variáveis contínuas aplicou-se o teste de normalidade Shapiro Wilk para se decidir por testes paramétricos ou não paramétricos na análise dos dados.

Nas análises descritivas as variáveis contínuas foram apresentadas com os valores médios e os desvios padrão, exceto a dose de propranolol, em que os dados foram apresentados em mediana com os valores mínimo e máximo. As variáveis categóricas com as frequências e porcentagens.

Para a comparação de variáveis contínuas em dois grupos independentes (grupo I e II) aplicou-se o teste de comparação de médias t-student, quando as variáveis possuíam distribuição normal gaussiana e o teste de comparação de medianas Mann Whitney, quando as variáveis possuíam distribuição não normal gaussiana.

Para a comparação de variáveis contínuas em cinco grupos independentes (grupos I, IIa, IIb, IIc e IId) aplicou-se o teste de comparação de médias ANOVA, quando as variáveis possuíam distribuição normal gaussiana e o teste de comparação de medianas Kruskal Wallis, quando as variáveis possuíam distribuição não normal gaussiana.

Em testes de associação de variáveis categóricas em dois grupos independentes aplicou-se o teste Qui-quadrado de Pearson. Já para verificar a associação de variáveis categóricas em cinco grupos aplicou-se o teste Qui-quadrado de tendência linear, pois, neste caso, os grupos possuem uma importância de ordenação.

5 RESULTADOS

A análise descritiva de algumas variáveis, que mostra as características clínicas dos 101 pacientes envolvidos no estudo, encontra-se na TAB. 1.

Tabela 1

Análise descritiva das variáveis dos pacientes estudados

Variável	Descritiva (n=101)
MELD	18,07 (\pm 5,64)
Idade	50,57 (\pm 10,43)
Peso (kg)	75,43 (\pm 16,49)
Altura (cm)	168,37 (\pm 9,5)
IMC (Kg/m²)	26,51 (\pm 4,86)
ASC (m²)	1,84 (\pm 0,22)
sTNF-R1 (pg/ml)	4663 (\pm 4639)
sTNF-R2 (pg/ml)	5061 (\pm 2651)
IC T2 (L/min/m²)	4,2 (\pm 1,6)
IRVS T2 (dyne.s.cm⁻⁵/m²)	1276 (\pm 521)
PAMm (mmHg)	67,6 (\pm 16,9)
PVCm (mmHg)	7,8 (\pm 3,4)
Noradrenalina (mcg/Kg/min)	0,38 (\pm 0,52)
IC T3 (L/min/m²)	3,50 (\pm 1,56)
IRVS T3 (dyne.s.cm⁻⁵/m²)	1668 (\pm 979)
Δ IC (%)	-14,3 (\pm 30,3)
T1/T2 (min)	85,3(\pm 30,3)
T2/T3 (min)	118,4 (\pm 37,7)
Propranolol (mg)*	60 (20-120)

Os dados são apresentados em média (\pm desvio padrão). MELD, Modelo para Doença Hepática Terminal; IMC, Índice de massa corpórea; ASC, Área de superfície corpórea; sTNF-R1 e R2; Receptor solúvel 1 e 2 do Fator de Necrose Tumoral; IC T2, Índice cardíaco no início da fase anepática; IRVS T2, Índice de resistência vascular sistêmica no início da fase anepática; PAMm, Média da pressão arterial média durante fase anepática; PVCm, Média da pressão venosa central durante fase anepática; IC T3, Índice cardíaco no final da fase anepática; IRVS T3, Índice de resistência vascular sistêmica no final da fase anepática; Δ IC, variação do índice cardíaco entre o início e o final da fase anepática; T1/T2, tempo da fase pré-anepática; T2/T3, tempo da fase anepática; Propranolol, dose do medicamento propranolol. * dados são apresentados em mediana (Mínimo-Máximo)

Na TAB. 2 é possível verificar a frequência e a porcentagem de algumas variáveis categóricas. O que se pode constatar é que 22 indivíduos apresentavam hepatocarcinoma, o que corresponde a 21,8% do total estudado. Para a variável noradrenalina T3, foi constatado que 64,4% estavam em uso de noradrenalina no final da fase anepática. Outro dado a ser notado é que 53,5% faziam uso de betabloqueador no período pré-transplante, sendo o propranolol o medicamento empregado. Em 15,8% dos pacientes foram realizadas anastomose porto-cava temporária (APCT) no intraoperatório.

Tabela 2

Característica da população do estudo em frequência e porcentagem

Variável	Descritiva (n=101)
Sexo (masc.)	73 (72,3)
Hepatocarcinoma (sim)	22 (21,8)
Betabloqueador pré-op. (sim)	54 (53,5)
Noradrenalina T3 (sim)	65 (64,4)
Anastomose porto-cava (sim)	16 (15,8)
Grupos:	
I	28 (27,7)
IIa	20 (19,8)
IIb	22 (21,8)
IIc	18 (17,8)
IId	13 (12,9)

Todos os dados são apresentados em frequência (porcentagem). T3; final da fase anepática; Betabloqueador pré-op, uso de betabloqueador no período pré-operatório.

Foi aplicado o teste não paramétrico de comparação de medianas *Mann Whitney*, a um nível de significância de 0,05, com o objetivo de verificar se houve diferença significativa entre as variáveis sTNF-R1 e sTNF-R2 nos pacientes que fizeram uso de noradrenalina e nos que não fizeram uso de noradrenalina no final da fase anepática. A mesma avaliação foi realizada entre as variáveis sTNF-R1 e sTNF-R2 nos pacientes que usaram e nos que não usaram medicação betabloqueadora no período pré-operatório. Como os p-valores dos testes foram superiores ao nível de significância, conclui-se que não há diferença entre os valores medianos de sTNF-R1 e sTNF-R2 nos grupos analisados. Nas TAB. 3 e TAB. 4 encontram-se os p-valores do teste.

Tabela 3

Comparação dos níveis de sTNF-R e o uso de noradrenalina na fase anepática

	Não-Noradrenalina	Noradrenalina	p-valor
sTNF-R1 (pg/ml)	3544 (694-31491)	4699 (336-23007)	0,78
sTNF-R2 (pg/ml)	4044 (2256-12568)	4143 (1997-15954)	0,59

Todos os dados são apresentados como Mediana (Mínimo-Máximo). Não-noradrenalina, pacientes que não fizeram uso de noradrenalina durante fase anepática; Noradrenalina, pacientes que fizeram uso de noradrenalina durante fase anepática. Teste Mann Whitney de comparação de Medianas.

Tabela 4

Comparação dos níveis de sTNF-R e o uso de medicação betabloqueadora no período pré-operatório

	Não betabloqueador	Betabloqueador	p-valor
sTNF-R1 (pg/ml)	3576 (444-31491)	3500 (336-11377)	0,37
sTNF-R2 (pg/ml)	3862 (1997-15954)	4179 (2384-10328)	0,31

Todos os dados são apresentados como Mediana (Mínimo-Máximo). Não betabloqueador, pacientes que não fizeram uso de medicação betabloqueadora no período pré-operatório; Betabloqueador, pacientes que fizeram uso de medicação betabloqueadora no período pré-operatório. Teste Mann Whitney de comparação de Medianas.

Para avaliação das variáveis de desfecho binário de variação do IC na fase anepática, representadas pelos grupos I e II, com as variáveis categóricas: sexo, presença de hepatocarcinoma, uso de betabloqueador pré-operatório, uso de noradrenalina no final da fase anepática, concentração plasmática pré-operatória de sTNF-R1 e sTNF-R2 nos valores inferior ou igual a 3000 pg/ml e inferior ou igual a 6000 pg/ml, respectivamente, considerados dentro da faixa de normalidade, foi aplicado o teste Qui-quadrado. Para a variável relacionada a colocação da APCT intraoperatória foi aplicado o teste exato de *Fisher*. Em nenhuma das variáveis categóricas houve diferença entre os grupos I e II (TAB. 5).

Tabela 5

Associação de variáveis categóricas com os grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática – grupos I e II

	Grupos		p-valor
	I (n=28)	II (n=73)	
Sexo (masc.)	21 (75)	52 (71,2)	0,705
Hepatocarcinoma (sim)	5 (17,9)	17 (23,3)	0,554
Betabloqueador (sim)	13 (46,4)	41 (56,2)	0,380
Noradrenalina T3 (sim)	19 (67,9)	46 (63)	0,649
Anastomose porto-cava (sim) *	2 (7,1)	14 (19,2)	0,223
sTNF-R1 (≤ 3000 pg/ml)	10 (35,7)	31 (42,5)	0,536
sTNF-R2 (≤ 6000 pg/ml)	21 (75)	56 (76,7)	0,813

Todos os dados são apresentados em frequência (Porcentagem). T3, final da fase anepática; Betabloqueador, uso de betabloqueador no período pré-operatório. Teste Qui-quadrado de Pearson.* Teste exato de Fisher.

Os GRÁF. 2 e 3 mostram, respectivamente, a distribuição de pacientes com sTNF-R1 superior e inferior ou igual a 3000 pg/ml e sTNF-R2 superior e inferior ou igual a 6000 pg/ml nos grupos I e II.

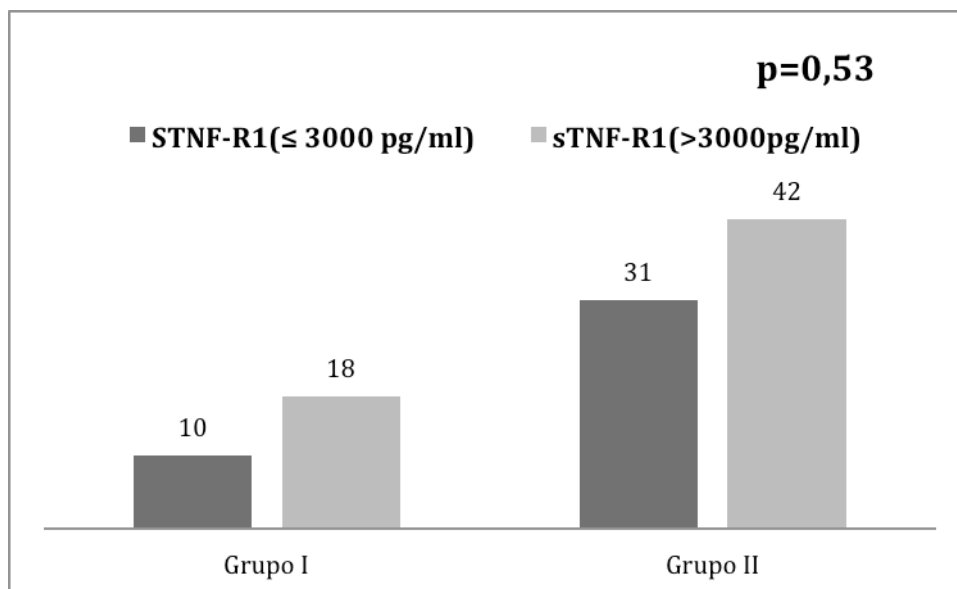


Gráfico 2 - Proporção de pacientes com sTNF-R1 superior e inferior ou igual a 3000 pg/ml entre os grupos I e II. Teste Qui-quadrado de Pearson.

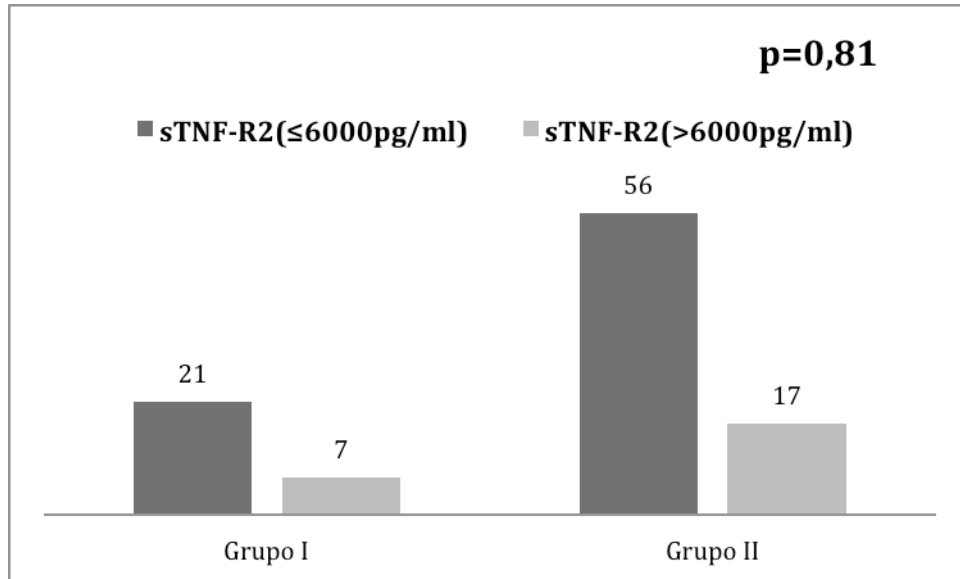


Gráfico 3 - Proporção de pacientes com sTNF-R2 superior e inferior ou igual a 6000 pg/ml entre os grupos I e II. Teste Qui-quadrado de Pearson.

Na TAB. 6 encontram-se os resultados para o teste de comparação entre os grupos I e II e as variáveis: MELD, idade, peso, altura, IMC, ASC, sTNF-R1, sTNF-R2 e T2/T3. As variáveis explicativas contínuas foram semelhantes entre os grupos I e II.

Tabela 6

Associação de variáveis contínuas com os grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática – grupos I e II

	Grupos		p-valor
	I (n=28)	II (n=73)	
MELD	18,6 (8,5-40,6)	17,6 (6,4-34,1)	0,367
Idade (anos)	50,8 (29,5-67,2)	51,5 (18,9-66,9)	0,921
Peso (Kg)	78,5 (55-105)	73,2 (45,8-133,5)	0,497
Altura (cm)*	168,7 (±8,2)	168,3 (±10,0)	0,986
IMC (Kg/m²)	27,2 (18,7-34,1)	25,9 (19,1-45,9)	0,341
ASC (m²)*	1,86 (±0,18)	1,84 (±0,25)	0,698
sTNF-R1 (pg/ml)	3902 (507-19692)	3539 (336-31491)	0,617
sTNF-R2 (pg/ml)	4138 (1997-13264)	4113 (2256-15954)	0,632
PVCm (mmHg)*	8,3 (±3,5)	7,6 (±3,3)	0,359
PAMm (mmHg)	69 (40-105)	65 (36-133)	0,205
T2/T3 (minutos)*	117,9 (±41,5)	118,64 (±36,4)	0,933

MELD, Modelo para Doença Hepática Terminal; IMC, Índice de massa corpórea; ASC, Área de superfície corpórea; sTNF-R1 e R2; Receptor solúvel 1 e 2 do Fator de Necrose Tumoral; PVCm, Média da pressão venosa central durante fase anepática; PAMm, média da pressão arterial média durante fase anepática; T2/T3, duração da fase anepática. Os dados são apresentados em mediana (Mínimo-Máximo) - Teste Mann Whitney, exceto os dados* que são apresentados em média (±desvio padrão) - teste t-student.

A TAB. 7 apresenta os resultados que avaliam as associações entre os cinco grupos, com a subdivisão do grupo II (Grupos: I, IIa, IIb, IIc, IId) relacionado com a variação do IC na fase anepática, e as variáveis categóricas: sexo, presença de hepatocarcinoma, uso de betabloqueador pré-operatório, uso de noradrenalina no final da fase anepática, colocação da anastomose porto-cava temporária intraoperatória, sTNF-R1 e sTNF-R2 nos valores, respectivamente, inferior ou igual a 3000 pg/ml e inferior ou igual a 6000 pg/ml. Conclui-se que não há associação entre essas variáveis e o desfecho clínico do paciente na fase anepática.

Tabela 7

Associação de variáveis categóricas com os cinco grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática

	Grupos (n=101)					p-valor
	I (n=28)	IIa (n=20)	IIb (n=22)	IIc (n=18)	IIc (n=13)	
Sexo (masc.)	21 (75)	13 (65)	15 (68,2)	13 (72,2)	11 (84,6)	0,616
Hepatocarcinoma (sim)	5 (17,9)	4 (20)	5 (22,7)	4 (22,2)	4 (30,8)	0,387
Betabloqueador (sim)	13 (46,4)	12 (60)	16 (72,7)	9 (50)	4 (30,8)	0,575
Noradrenalina T3 sim	19 (67,9)	12 (60)	15 (68,2)	9 (50)	10 (76)	0,951
Anastomose porto-cava (sim)*	2 (7,1)	2 (10)	6 (27,3)	3 (16,7)	3 (23,1)	0,292
sTNF-R1 (≤ 3000 pg/ml)	10 (35,7)	7 (35)	11 (50)	10 (55,6)	3 (23,1)	0,771
sTNF-R2 (≤ 6000 pg/ml)	21 (75)	14 (70)	17 (77,2)	15 (83,3)	10 (76,9)	0,685

Todos os dados são apresentados em frequência (Porcentagem). T3, final da fase anepática; Betabloqueador, uso de beta bloqueador no período pré-operatório. Teste Qui-quadrado de tendência linear.* Teste exato de fisher.

Os GRÁF. 4 e 5 mostram, respectivamente, a distribuição de pacientes com sTNF-R1 superior e inferior ou igual a 3000 pg/ml e sTNF-R2 superior e inferior ou igual a 6000 pg/ml nos cinco grupos.

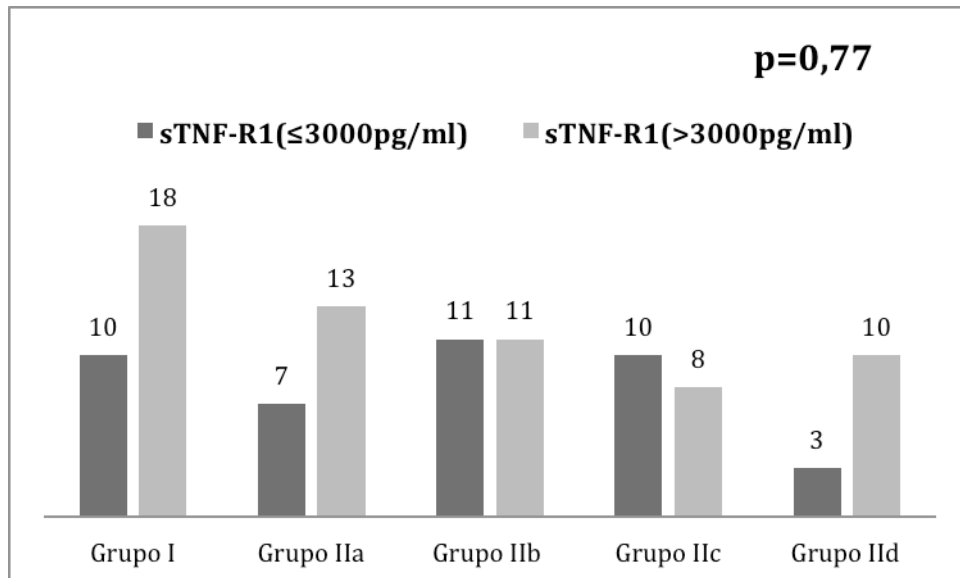


Gráfico 4 - Proporção de pacientes com sTNF-R1 superior e inferior ou igual a 3000 pg/ml entre os cinco grupos. Teste Qui-quadrado de tendência linear.

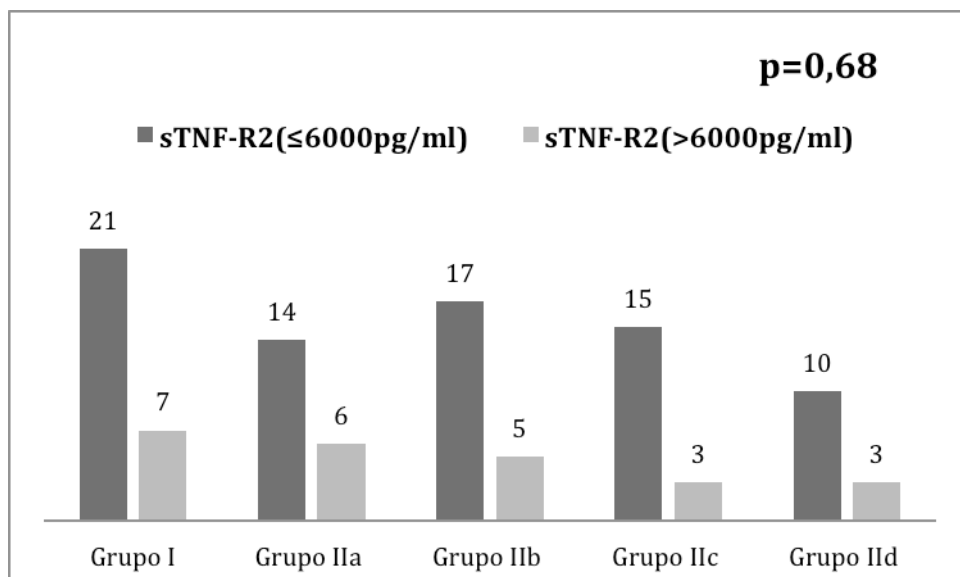


Gráfico 5 - Proporção de pacientes com sTNF-R2 superior e inferior ou igual a 6000 pg/ml entre os cinco grupos. Teste Qui-quadrado de tendência linear.

As variáveis contínuas não estão associadas estatisticamente à variação do IC durante a fase anepática nos cinco grupos de desfecho clínico (TAB. 8).

Tabela 8

Associação de variáveis contínuas com os cinco grupos de variação do índice cardíaco na fase anepática

Grupos (n=101)						
	I (n=28)	IIa (n=20)	IIb (n=22)	IIc (n=18)	IId (n=13)	p-valor
MELD	18,7 (8,5-40,6)	16,5 (6,4-24,3)	17,8 (6,4-26,2)	17,8 (7,8-30,4)	20,0 (7,8-34,1)	0,701
Idade(anos)	50,8 (29,5-67,2)	51,5 (20,3-66,0)	51,6 (31,8-62,7)	55,1 (18,8-66,6)	46,3 (29,4-66,9)	0,281
Peso (Kg)	78,5 (55-105)	79,9 (48-103)	73 (45,8-93)	70 (52,5-133,5)	76 (47-113)	0,784
Altura(cm)*	168,7 (±8,2)	165,85 (±9,0)	166,62 (±10,8)	170,39 (±9,7)	171,92 (±10,2)	0,335
IMC (Kg/m²)	27,2 (18,7-34,1)	27,1 (19,1-36,3)	25,9 (19,3-30,3)	25,0 (19,5-45,9)	27,4 (19,6-34,1)	0,552
ASC (m²)	1,85 (1,55-2,20)	1,85 (1,42-2,13)	1,82 (1,4-2,18)	1,78 (1,53-2,53)	1,91 (1,42-2,33)	0,814
sTNF-R1 (pg/ml)	3902 (507-19692)	4390 (336-31491)	3266 (602-13383)	2797 (638-8355)	3950 (444-23007)	0,537
sTNF-R2 (pg/ml)	4138 (1997-13264)	4030 (2281-12568)	4521 (2384-15954)	4557 (2256-9666)	3862 (2457-12196)	0,868
PVCm (mmHg)*	8,3 (±3,3)	8,8 (±3,4)	7,1 (±3,7)	6,9 (±2,9)	7,6 (±3,1)	0,314
PAMm (mmHg)	69 (40-105)	74 (41-115)	61 (40-133)	65 (36-100)	57 (41-117)	0,211
T2/T3 (minutos)*	117,9 (±41,5)	128,0 (±35,7)	109,6 (±35,7)	127,61 (±41,6)	107,15 (28,1)	0,319

MELD, Modelo para Doença Hepática Terminal; IMC, Índice de massa corpórea; ASC, Área de superfície corpórea; sTNF-R1 e R2; Receptor solúvel 1 e 2 do Fator de Necrose Tumoral; PVCm, Média da pressão venosa central durante fase anepática; PAMm, média da pressão arterial média durante fase anepática; T2/T3, duração da fase anepática. Os dados são apresentados em mediana (Mínimo-Máximo) - Teste Kruskal Wallis; exceto os dados* que são apresentados em média (±desvio-padrão) - Teste ANOVA.

6 DISCUSSÃO

O paciente com DHET é sabidamente conhecido por apresentar um perfil inflamatório exacerbado, com aumento do nível plasmático de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1 beta e IL-6) e seus respectivos receptores. O desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias tem sido associado à disfunção miocárdica, instabilidade hemodinâmica, dano ao enxerto transplantado e a falência de múltiplos órgãos (45).

A associação do nível sérico de marcadores inflamatórios na fisiopatologia e prognóstico de doenças tem sido estudado tanto no paciente cardiopata como nos pacientes com insuficiência hepática. Comparado aos pacientes com doença coronariana os pacientes cirróticos apresentam um maior nível sérico de marcadores inflamatórios. No estudo C-ALPHA, que concluiu que o sTNF-R1 é um preditor de mortalidade e de ICC em pacientes com infarto agudo do miocárdio, publicado por Valgimigli *et al.*, em 2005, os pacientes com infarto apresentavam níveis plasmáticos de 1804 (± 829) pg/ml do sTNF-R1 e 2529 (± 1012) pg/ml do sTNF-R2 (46). Safranow *et al.*, em 2009, avaliaram a concentração plasmática do sTNF-R1 e sTNF-R2 no paciente com doença arterial coronariana encontrando, respectivamente, 1191 (± 572) pg/ml e 2019 (± 837) pg/ml, concluindo que as concentrações deste receptores refletem o comprometimento da função renal e miocárdica nestes pacientes (13). No estudo que avaliou os marcadores inflamatórios solúveis como preditores de resposta terapêutica em paciente com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), Moura *et al.*, em 2009, encontraram níveis plasmáticos no grupo HCV de 7057 (4983-9967) pg/ml para sTNF-R1 e 20780 (17651-25452) pg/ml para sTNF-R2 (11). Grünhage *et al.*, em 2008, estudando os sTNF-R2 no paciente com cirrose hepática, encontraram 16700 (± 11800) pg/ml nos pacientes com cirrose alcoólica e 16500 (± 11600) pg/ml nos pacientes com cirrose de outras etiologias. Estes autores concluíram não haver diferença significativa nas concentrações plasmáticas dos sTNF-R2 nas diferentes etiologias (10). No presente estudo, cirrose por vírus C, cirrose alcoólica e cirrose criptogênica (GRÁF. 1) foram responsáveis por 83,1% da DHET. As médias das concentrações plasmáticas dos sTNF-R1 e sTNF-R2 encontradas são compatíveis com os achados em outros estudos e foram, respectivamente, de 4662,98 ($\pm 4639,04$) pg/ml e 5061 ($\pm 2651,4$) pg/ml (TAB. 1).

A contribuição deste estudo foi demonstrar que no contexto do perfil pró-inflamatório do paciente com DHET, o desfecho desfavorável da função miocárdica na fase anepática do TH,

representado pela queda no IC, não se associa com os níveis plasmáticos pré-operatório dos sTNF-R1 e sTNF-R2. O estudo, também demonstrou que o uso pré-operatório do propranolol para prevenção do risco de sangramento de varizes esofagogástricas é seguro, não sendo o antagonismo dos receptores beta-adrenérgicos do coração o responsável pela piora da resposta da performance miocárdica frente ao momento crítico do TH, que é o final da fase anepática.

Alguns autores têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios com a administração de medicamentos betabloqueadores, reduzindo os níveis plasmáticos das citocinas e dos receptores solúveis. No estudo publicado em 2001 por Ohtsuka *et al.*, em que foram avaliados 32 pacientes com miocardiopatia dilatada, a administração dos betabloqueadores metoprolol e bisoprolol, determinou a redução dos níveis plasmáticos do TNF-alfa e sTNF-R2, porém manteve inalterado os níveis de sTNF-R1. Os autores concluíram haver um possível potencial de imunorregulação dos betabloqueadores (47). Buchhorn *et al.*, em 2001, investigando os efeitos do propranolol nos receptores solúveis do TNF em crianças com cardiopatia congênita, observaram reduções dos níveis séricos dos sTNF-R1 e sTNF-R2 nos pacientes que usaram propranolol (48). Já Norozi *et al.*, em 2008, não encontraram reduções dos níveis plasmáticos do sTNF-R1 e sTNF-R2 com administração do bisoprolol em adultos com cardiopatia congênita (49). No presente estudo, 54 pacientes faziam uso de propranolol no período pré-operatório, recomendado para os pacientes com HP e varizes esofagogástricas, com a finalidade de reduzir o risco de hemorragia (TAB. 2). Foram comparados os níveis plasmáticos dos sTNF-R1 e sTNF-R2 entre os pacientes que fizeram uso de propranolol e aqueles que não receberam nenhum medicamento betabloqueador no pré-operatório e não foram encontradas diferenças entre os grupos (TAB. 4). Diferentemente dos estudos de Norozi *et al.* e Ohtsuka *et al.* que utilizaram betabloqueador seletivo beta-1, na dose máxima recomendada e objetivando a redução da FC próxima a 50 batimentos por minuto (47, 49), nossos pacientes receberam propranolol numa dose não otimizada, que variou de 20 mg a 120 mg por dia (TAB. 1). Na prevenção medicamentosa de hemorragia digestiva por varizes gastroesofágicas em pacientes com HP e DHET o betabloqueador é iniciado em doses baixas (propranolol 20mg/dia), com aumento progressivo baseado na tolerância do paciente e na redução da FC. Esses pacientes têm um quadro clínico estabilizado pelo perfil hiperdinâmico do SCV que não permite a administração otimizada do betabloqueador (50). O propranolol nas doses recomendadas para prevenção do risco de hemorragia em pacientes com DHET não determinou a redução dos níveis plasmáticos dos sTNF-R1 e sTNF-R2.

A função ventricular sistólica é determinada pela pré-carga, pós-carga e a contratilidade miocárdica, que são fatores que interferem no DC e, conseqüentemente, no IC. Durante a avaliação pré-operatória do paciente com DHET é importante que seja dada atenção ao SCV. Nesses pacientes o DC poderá estar aumentado devido à redução da pós-carga mesmo na vigência de uma disfunção contrátil. Contudo, frente a um momento de grande exigência do SCV, como ocorre durante o TH em que há perdas volêmicas, hipotermia, distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido básico, a disfunção miocárdica pode se manifestar e a resposta cardíaca poderá ser insatisfatória, determinando um desfecho desfavorável (51). Wong *et al.*, em 2001, estudando a função miocárdica do paciente cirrótico sem doença cardiovascular, avaliado durante a execução de exercício físico, encontraram menor aumento do DC nos pacientes cirróticos comparados ao grupo controle. A diminuição dessa performance cardíaca tem como fatores a hipertrofia ventricular esquerda, a disfunção diastólica e a redução da resposta cronotrópica (52). No presente estudo foi avaliada a variação do IC na fase anepática do TH, que é um período crítico para o coração e que antecede a reperfusão do enxerto, com intuito de encontrarmos fatores pré-operatórios que possam estar associados a esse desfecho desfavorável, que é a piora da performance miocárdica. Os pacientes avaliados inicialmente foram separados em dois grupos. Os que tiveram aumento do IC (grupo I) e os que tiveram diminuição do IC (grupo II). Numa segunda análise dividimos o grupo II em quatro subgrupos com ordem crescente da piora da performance miocárdica, com a finalidade de avaliar se algum subgrupo de desfecho desfavorável do IC era mais influenciado pelos fatores pré-operatório.

A técnica cirúrgica empregada durante o TH tem grande influência no SCV. O TH pela técnica clássica envolve a hepatectomia do doador com a ressecção da veia cava retrohepática associada à oclusão da veia porta, que acarreta redução do retorno venoso ao coração, diminuição da perfusão renal e congestão do sistema venoso esplâncnico durante a fase anepática (53). Com intuito de não haver interferência da técnica empregada durante o procedimento cirúrgico sobre os dados analisados, incluiu-se no presente estudo apenas os TH realizados com a técnica *piggyback*, em que há preservação da veia cava inferior. Mesmo com a técnica *piggyback*, há a necessidade da oclusão da veia porta, ocasionando aumento da pressão portal com congestão do leito esplâncnico e edema intestinal. Em 1993, Tzakis *et al.* descreveram a utilização da técnica *piggyback* com a colocação da anastomose porto-cava temporária (APCT) comunicando a veia porta com a veia cava inferior infra-hepática durante a fase anepática (54). Figueras *et al.*, em 2001, com objetivo de avaliar se a APCT melhoraria

a evolução hemodinâmica e metabólica durante TH com técnica *piggyback*, encontraram melhora do perfil hemodinâmico e menor necessidade de hemoderivados no grupo em que foi confeccionado a APCT. Porém, esse benefício foi mais evidente em um subgrupo de pacientes que apresentavam fluxo portal superior a 1000ml/min ou gradiente porto-cava maior ou igual a 16mmHg (53). Em 2005, Margarit *et al.*, avaliaram as vantagens da APCT durante o TH e concluíram que a associação da APCT, na fase anepática, reduz a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias e melhora a função renal pós-operatória, apenas no grupo de pacientes com fluxo da veia porta superior a 800ml/min (55). Muscari *et al.*, em 2005, avaliando 84 pacientes submetidos a TH com a técnica *piggyback*, concluíram que o uso rotineiro da APCT não é justificado (56). Em nosso estudo, foram confeccionadas APCT durante a fase anepática, em 15,8% dos pacientes (TAB. 2). Não foi encontrada associação entre a APCT e a alteração percentual do IC durante a fase anepática (TAB. 5 e 7).

No presente estudo a concentração intraoperatória da hemoglobina (Hb) não foi utilizada como um dos dados, pois de acordo com o protocolo da equipe de anestesiologia do HC-UFMG (ANEXO B), são realizados exames laboratoriais seriados durante o TH e mantido, através de estratégias transfusionais intraoperatórias, a concentração de Hb sérica acima de 9 g/dl. A queda da concentração de Hb até 7 g/dl não determina aumentos clinicamente significativos no IC, considerado um limite seguro (57). Em 2013, Saugel *et al.*, em um estudo avaliando os efeitos da transfusão de hemácias nos parâmetros hemodinâmicos, encontraram redução do IC nos pacientes transfundidos, porém essa redução foi de 4,82 ($\pm 1,21$) L/min/m² antes da transfusão para 4,53 ($\pm 1,36$) L/min/m² duas horas após a transfusão (58), redução considerada clinicamente pouco representativa. Existe grande margem de segurança entre a oferta de oxigênio aos tecidos (DO₂), que é de aproximadamente 1000 ml/min, e o consumo de oxigênio (VO₂), que é de aproximadamente 250 ml/min. Portanto, é necessária uma queda importante da Hg para comprometer o fornecimento de oxigênio aos tecidos e determinar aumento clinicamente significativo do IC (59).

As TAB. 6 e 8 mostram que algumas variáveis moderadoras do desfecho foram controladas. Fator importante nessa avaliação é a pressão venosa central média (PVCm), que poderia ser influenciada pela clampagem parcial da veia cava com a técnica cirúrgica *piggyback* e influenciar no IC, se mostrou semelhante estatisticamente em todos os grupos avaliados, não interferindo nos resultados. Em 2006, Himmerich *et al.*, no estudo em que analisaram a influência de fatores como idade, sexo, tabagismo e IMC nos níveis plasmáticos dos receptores solúveis do TNF em 550 adultos, concluíram que o IMC era o fator que mais se

correlacionava com as concentrações séricas dos sTNF-R1 e sTNF-R2 (60). No presente estudo não houve interferência do IMC nos resultados, pois os grupos foram semelhantes para esta variável. Raval *et al.*, em 2011, relataram que os pacientes com DHET apresentam comprometimento da função sistólica e diastólica do coração, não evidenciado no repouso, mas sim nos períodos de grande exigência, ocasionando redução do IC por comprometer a função contrátil, o relaxamento diastólico e a condução eletrofisiológica do miocárdio. Essas alterações no paciente cirrótico são conhecidas como miocardiopatia cirrótica (61). No nosso estudo, baseado no sistema MELD, modelo utilizado para avaliação da gravidade da DHET, todos os grupos foram semelhantes, mostrando que não houve interferência da gravidade dos pacientes no desfecho da performance do miocárdio durante a fase anepática.

A apoptose é um importante mecanismo para manter a homeostase tecidual. A maior parte das citocinas envolvidas na apoptose dos hepatócitos são membros da superfamília de receptores do TNF e TNF alfa. Os desequilíbrios entre vias da proliferação celular e da apoptose estão envolvidos no surgimento e crescimento do hepatocarcinoma (62, 63). No presente estudo, 21,8% dos pacientes apresentavam hepatocarcinoma (TAB. 2), entretanto esta variável não interferiu nos resultados, pois sua distribuição foi semelhante nos grupos estudados (TAB. 5 e 7).

As concentrações plasmáticas do sTNF-R1 e sTNF-R2 na população saudável é bem variada. Maier *et al.*, em 2005, avaliando a concentração plasmática de mediadores inflamatórios de 113 pacientes saudáveis encontraram variação de 200 a 2600 pg/ml para sTNF-R1 e de 700 a 5000 pg/ml de sTNF-R2 (64). Valgimigli *et al.*, em 2005, no estudo C-ALPHA, demonstraram que o grupo controle, com 45 voluntários saudáveis, apresentava a concentração plasmática média de 978 (± 775) pg/ml para sTNF-R1 e de 1957 (± 1403) pg/ml para sTNF-R2 (46). No grupo dos 39 voluntários saudáveis do estudo de Kinugawa *et al.*, em 2012, as médias das concentrações plasmáticas dos sTNF-R1 e sTNF-R2 foram, respectivamente, 626 (± 161) pg/ml e 1231 (± 342) pg/ml (65). Em um editorial publicado por Brockhaus sobre o significado dos receptores solúveis do TNF como marcador inflamatório, o autor relata que as concentrações séricas em indivíduos saudáveis são de 2000 a 3000 pg/ml de sTNF-R1 e de 2000 a 6000 pg/ml de sTNF-R2 (41). Na TAB. 6 e na TAB. 8 mostramos não haver associação entre as medianas das concentrações plasmáticas do sTNF-R1 e sTNF-R2 e o desfecho do IC. Com a finalidade de aprofundarmos as análises separamos os pacientes com concentrações plasmáticas consideradas aceitáveis na população saudável dos sTNF-R1 (até 3000 pg/ml) e dos sTNF-R2 (até 6000 pg/ml). Posteriormente, avaliamos a

associação destas concentrações com o desfecho da variação do IC na fase anepática (TAB. 5 e 7). Os GRÁF. 2, 3, 4 e 5 mostram não haver associação entre as concentrações plasmáticas consideradas adequadas e aumentadas dos sTNF-R1 e sTNF-R2 com as variações dos IC. Portanto a piora do IC durante a fase anepática do TH não está associada à presença desses marcadores inflamatórios aumentados no período pré-operatório. Uma provável explicação para que a depressão miocárdica durante a fase anepática possa acontecer é o acúmulo de citocinas pró-inflamatórias (45), que ocorre no decorrer do TH e intensificado no final dessa fase, associado à miocardiopatia cirrótica latente. Essa associação entre citocinas inflamatórias e piora da performance miocárdica tem sido muito estudada no choque séptico (66, 67), podendo trazer substratos para uma futura compreensão desse evento no TH.

Bezinover *et al.*, em 2011, compararam os níveis de citocinas intraoperatória e a necessidade do uso de drogas vasopressoras para manter pressão arterial adequada durante a reperfusão do enxerto no TH e não encontraram correlação estatística significativa nessa comparação (68). Avaliamos as concentrações séricas dos sTNF-R1 e dos sTNF-R2 pré-transplante com o uso de noradrenalina na fase anepática e não foi encontrada associação entre estas variáveis (TAB. 3). A hipotensão arterial, com necessidade de noradrenalina durante a fase anepática do TH, parece ser determinada por causas multifatoriais intraoperatória, não sendo explicado pelo perfil pró-inflamatório pré-operatório do paciente com DHET.

Em um artigo de revisão sobre a fisiopatologia e as implicações clínicas da miocardiopatia cirrótica os autores citam a importância dos receptores beta-adrenérgicos para a função contrátil do coração e o comprometimento desses receptores no paciente com DHET (69). Ma *et al.*, em estudo experimental, concluíram que a contratilidade miocárdica em resposta à estimulação dos receptores beta-adrenérgicos era atenuada em ratos cirróticos devido à diminuição da densidade associada ao comprometimento na via de sinalização desses receptores (70). Vilas-Boas *et al.*, em 2008, estudando os efeitos do propranolol no sistema renina angiotensina em pacientes cirróticos, demonstraram alterações dos parâmetros hemodinâmicos com redução do IC na fase pré-anepática do TH nos pacientes tratados com esse medicamento no período pré-operatório (32). Os pacientes estudados por Vilas-Boas *et al.* diferem dos pacientes do presente estudo, pois apresentavam maior gravidade, baseada na média do escore MELD, que era de 27,1 ($\pm 1,3$) nos usuários de propranolol e de 29,3 ($\pm 2,1$) nos não usuários, valores superiores aos dos nossos pacientes, em que a média foi 18,07 ($\pm 5,64$) (TAB. 1). Com o objetivo de avaliar a interferência do propranolol na função miocárdica durante a fase anepática do TH, foram associados os pacientes que faziam uso de

propranolol com a variação do IC e não encontramos associação entre o uso do medicamento no pré-operatório e a piora do IC na fase anepática (TAB. 5 e 7). A não interferência do propranolol no IC pode ter ocorrido devido à dose administrada pré-operatória ser considerada baixa para que haja um bloqueio importante dos receptores beta-adrenérgicos do coração e ocasione o comprometimento da função contrátil miocárdica num momento crítico, que é a fase anepática.

Estudos futuros sobre o perfil inflamatório durante o intra-operatório, particularmente durante a fase anepática, e a associação com a performance miocárdica poderão trazer mais substrato para explicar a piora do IC durante a fase anepática do TH.

7 CONCLUSÕES

Nesta casuística de adultos com DHET submetidos ao TH no HC-UFMG:

- o nível sérico pré-transplante de sTNF-R1 e sTNF-R2 não se associou à piora do IC na fase anepática do TH;
- a administração do propranolol pré-operatório para prevenção do risco de sangramento de varizes esofagástricas não se associou à piora do IC na fase anepática, podendo ser considerado segura para função miocárdica durante o TH;
- a administração do propranolol pré-operatório não se associou com os níveis séricos pré-transplante de sTNF-R1 e sTNF-R2.

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. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):411-9.
3. Freeman RB, Wiesner RH, Roberts JP, McDiarmid S, Dykstra DM, Merion RM. Improving liver allocation: MELD and PELD. *Am J Transplant.* 2004;4 Suppl 9:114-31.
4. Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(3):278-85.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Diseases PGCoTAAftSoL, Gastroenterology PPCotACo. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46(3):922-38.
6. de Franchis R, Faculty BV. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(4):762-8.
7. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, Retto O, Berzigotti A, García-Pagán JC, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol.* 2009;51(2):279-87.
8. Schepis F, Vukotic R, Berzigotti A, Carrión JA, Fornis X, G Abraldes J, et al. Hemodynamic response to propranolol in patients with recurrent HCV-related cirrhosis after liver transplantation: A case-control study. *Liver Transpl.* 2013.
9. Ozier Y, Klinck JR. Anesthetic management of hepatic transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(3):391-400.
10. Grünhage F, Rezori B, Neef M, Lammert F, Sauerbruch T, Spengler U, et al. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor 75 concentrations identify patients with liver cirrhosis at risk of death. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(11):1255-62.
11. Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL, Rocha MO. Soluble inflammatory markers as predictors of hepatocellular damage and therapeutic response in chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis.* 2009;13(5):375-82.
12. Rivera M, Taléns-Visconti R, Sirera R, Bertomeu V, Salvador A, Cortés R, et al. Soluble TNF-alpha and interleukin-6 receptors in the urine of heart failure patients. Their clinical value and relationship with plasma levels. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(7):877-82.
13. Safranow K, Dziedziejko V, Rzeuski R, Czyzycka E, Wojtarowicz A, Bińczak-Kuleta A, et al. Plasma concentrations of TNF-alpha and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens.* 2009;74(5):386-92.
14. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2006;12(6):837-42.
15. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, De Luca L, Gafoor S, Blei A, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol.* 2006;98(2):178-81.

16. Della Rocca G, Brondani A, Costa MG. Intraoperative hemodynamic monitoring during organ transplantation: what is new? *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(3):291-6.
17. Bechstein WO, Neuhaus P. Bleeding problems in liver surgery and liver transplantation. *Chirurg.* 2000;71(4):363-8.
18. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol Clin North America.* 2004;22(4):687-711.
19. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg.* 1989;210(5):649-52.
20. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987;19(4 Suppl 3):54-5.
21. Reich DL, Wood RK, Emre S, Bodian CA, Hossain S, Krol M, et al. Association of intraoperative hypotension and pulmonary hypertension with adverse outcomes after orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(6):699-702.
22. Perilli V, Aceto P, Modesti C, Ciocchetti P, Sacco T, Vitale F, et al. Low values of left ventricular ejection time in the post-anhepatic phase may be associated with occurrence of primary graft dysfunction after orthotopic liver transplantation: results of a single-centre case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(10):1433-40.
23. Liu LL, Niemann CU. Intraoperative management of liver transplant patients. *Transplant Rev (Orlando).* 2011;25(3):124-9.
24. Tsai YF, Su BC, Lin CC, Liu FC, Lee WC, Yu HP. Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis: validation of the third-generation software in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(2):433-7.
25. Feltracco P, Biancofiore G, Ori C, Saner FH, Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(12):1372-84.
26. De Wolf AM. Pulmonary artery catheter: rest in peace? Not just quite yet.. *Liver Transpl.* 2008;14(7):917-8.
27. Hofer CK, Ganter MT, Zollinger A. What technique should I use to measure cardiac output? *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(3):308-17.
28. Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A new adrenergic betareceptor antagonist. *Lancet.* 1964;1(7342):1080-1.
29. Chrysant SG, Chrysant GS. Current status of β -blockers for the treatment of hypertension: an update. *Drugs Today (Barc).* 2012;48(5):353-66.
30. Bortolotto, LA. Adrenergic betablockers. *Rev Bras Hipertens.* 2009;16(4):215-20.
31. Avram MJ, Krejcie TC, Henthorn TK, Niemann CU. Beta-adrenergic blockade affects initial drug distribution due to decreased cardiac output and altered blood flow distribution. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311(2):617-24.
32. Vilas-Boas WW, Ribeiro-Oliveira A, Ribeiro RaC, Vieira RL, Almeida J, Nadu AP, et al. Effect of propranolol on the splanchnic and peripheral renin angiotensin system in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2008;14(44):6824-30.
33. Loppnow H, Werdan K, Werner C. The enhanced plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors (sTNF-R1; sTNF-R2) and interleukin-10 (IL-10) in patients suffering from chronic heart failure are reversed in patients treated with beta-adrenoceptor antagonist. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2002;22(2):83-92.

34. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin.* 2009;5(4):549-60.
35. de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and pain. *Rev Bras Anestesiol.* 2011;61(2):255-9, 60-5, 137-42.
36. Chu WM. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett.* 2013;328(2):222-5.
37. Takei Y, Di Tullio MR, Homma S, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 level is associated with left ventricular hypertrophy: the northern Manhattan study. *Am J Hypertens.* 2009;22(7):763-9.
38. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation.* 1995;92(6):1487-93.
39. Candia AM, Villacorta H, Mesquita ET. Immune-inflammatory activation in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):183-90, 201-8.
40. Rivera M, Taléns-Visconti R, Jordán A, Sirera R, Sevilla B, Climent V, et al. Myocardial remodeling and immunologic activation in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(9):911-8.
41. Brockhaus M. Soluble TNF receptor: what is the significance? *Intensive Care Med.* 1997;23(8):808-9.
42. MacEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cell Signal.* 2002;14(6):477-92.
43. Herrmann R, Sandek A, von Haehling S, Doehner W, Schmidt HB, Anker SD, et al. Risk stratification in patients with chronic heart failure based on metabolic-immunological, functional and haemodynamic parameters. *Int J Cardiol.* 2012;156(1):62-8.
44. Higuchi Y, McTiernan CF, Frye CB, McGowan BS, Chan TO, Feldman AM. Tumor necrosis factor receptors 1 and 2 differentially regulate survival, cardiac dysfunction, and remodeling in transgenic mice with tumor necrosis factor-alpha-induced cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;109(15):1892-7.
45. Arranz J, Soriano A, Garcia I, García I, Concepción MT, Navarro J, et al. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1beta) on hemodynamic performance during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(5):1884-7.
46. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation.* 2005;111(7):863-70.
47. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(2):412-7.
48. Buchhorn R, Wessel A, Hulpke-Wette M, Bürsch J, Werdan K, Loppnow H. Endogenous nitric oxide and soluble tumor necrosis factor receptor levels are enhanced in infants with congenital heart disease. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2208-10.
49. Norozi K, Buchhorn R, Wessel A, Bahlmann J, Raab B, Geyer S, et al. Beta-blockade does not alter plasma cytokine concentrations and ventricular function in young adults with right ventricular dysfunction secondary to operated congenital heart disease. *Circ J.* 2008;72(5):747-52.
50. Chen YI, Ghali P. Prevention and management of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2012;2012:750150.

51. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(1):125-40.
52. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 2001;49(2):268-75.
53. Figueras J, Llado L, Ramos E, Jaurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver Transpl.* 2001;7(10):904-11.
54. Tzakis AG, Reyes J, Nour B, Marino IR, Todo S, Starzl TE. Temporary end to side portacaval shunt in orthotopic hepatic transplantation in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176(2):180-2.
55. Margarit C, de Cenarruzabeitia IL, Lázaro JL, Cancino JD, Rojas LH, Escartín A, et al. Portacaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3896-8.
56. Muscari F, Suc B, Aguirre J, Di Mauro GL, Bloom E, Duffas JP, et al. Orthotopic liver transplantation with vena cava preservation in cirrhotic patients: is systematic temporary portacaval anastomosis a justified procedure? *Transplant Proc.* 2005;37(5):2159-62.
57. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med.* 1992;116(5):393-402.
58. Saugel B, Klein M, Hapfelmeier A, Phillip V, Schultheiss C, Meidert AS, et al. Effects of red blood cell transfusion on hemodynamic parameters: a prospective study in intensive care unit patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:21.
59. Madjdpour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(5):283-98.
60. Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, et al. TNF-alpha, soluble TNF receptor and interleukin-6 plasma levels in the general population. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(3):196-201.
61. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):223-31.
62. Schattenberg JM, Galle PR, Schuchmann M. Apoptosis in liver disease. *Liver Int.* 2006;26(8):904-11.
63. Schattenberg JM, Schuchmann M, Galle PR. Cell death and hepatocarcinogenesis: Dysregulation of apoptosis signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:213-9.
64. Maier B, Laurer HL, Rose S, Buurman WA, Marzi I. Physiological levels of pro- and anti-inflammatory mediators in cerebrospinal fluid and plasma: a normative study. *J Neurotrauma.* 2005;22(7):822-35.
65. Kinugawa T, Kato M, Yamamoto K, Hisatome I, Nohara R. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. *Int Heart J.* 2012;53(3):182-6.
66. Hartemink KJ, Groeneveld AB. Vasopressors and inotropes in the treatment of human septic shock: effect on innate immunity? *Inflammation.* 2012;35(1):206-13.
67. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15(5):392-7.
68. Bezinover D, Kadry Z, McCullough P, McQuillan PM, Uemura T, Welker K, et al. Release of cytokines and hemodynamic instability during the reperfusion of a liver graft. *Liver Transpl.* 2011;17(3):324-30.

69. Yang YY, Lin HC. The heart: pathophysiology and clinical implications of cirrhotic cardiomyopathy. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(12):619-23.
70. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1191-8.

ANEXOS

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Andamento do projeto - CAAE - 0406.0.203.000-11				
Título do Projeto de Pesquisa				
Correlação entre os níveis séricos de marcadores de resposta inflamatória e evolução do perfil hemodinâmico perioperatório de transplante hepático				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	28/07/2011 10:24:17	01/11/2011 14:37:07		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	22/07/2011 11:49:33	Folha de Rosto	FR448271	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	28/07/2011 10:24:17	Folha de Rosto	0406.0.203.000-11	CEP
3 - Protocolo Aprovado no CEP	01/11/2011 14:37:07	Folha de Rosto	406/11	CEP

Andamento do projeto - CAAE - 0244.0.203.000-08				
Título do Projeto de Pesquisa				
CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE MARCADORES DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA E EVOLUÇÃO PÓS OPERATÓRIA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	21/05/2008 11:39:19	04/08/2008 16:04:49		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	21/04/2008 22:50:39	Folha de Rosto	FR188951	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	21/05/2008 11:39:18	Folha de Rosto	0243.0.203.000-08	CEP
3 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	21/05/2008 11:39:19	Folha de Rosto	0244.0.203.000-08	CEP
4 - Protocolo Pendente no CEP	05/06/2008 14:33:04	Folha de Rosto	244/08	CEP
5 - Protocolo Aprovado no CEP	04/08/2008 16:04:49	Folha de Rosto	244/08	CEP

Anexo B: Protocolo da Equipe de anestesiologia do HC-UFMG para TH

1 - PREPARAÇÃO DA ANESTESIA

- 1.1 - Fazer a visita pré-anestésica e conversar com o cirurgião a respeito do paciente.
- 1.2 - Banco de Sangue - confirmar reservas: 10 Ud de Concentrado de Hemácias (CH), 10 Ud de Plasma Fresco Congelado (PFC), 10 Ud de Plaquetas (PI), 10 Ud de Crioprecipitado (Crio).
- 1.3 - Confirmar o funcionamento de todo o material: monitor multiparamétrico, monitor de débito cardíaco, tromboelastograma, sistema de aquecimento, bombas de infusão, material de via aérea e desfibrilador.
- 1.4 - Montagem da sala:
 - frascos de solução de Ringer-lactato com equipo comum e extensão de dupla via para veias periféricas
 - 1 frasco de solução de Ringer-lactato com equipo comum e torneira de três vias para bainha do cateter de termodiluição
 - 1 frasco de solução de Ringer-lactato com equipo comum e torneira de três vias para a via de infusão de drogas do cateter de termodiluição (pode estar presente ou não, dependendo do modelo do cateter)
 - 3 conjuntos para monitorização invasiva (conectar aos respectivos cabos do monitor multiparamétrico e zerar as medidas de pressões)
- 1.5 - Diluição da medicação:
 - Cefotaxima 2 g
 - Ampicilina 2 g
 - Cloreto de Cálcio - 2 seringas de 20ml com uma ampola diluída para 20 em cada uma (50mg/ml)
 - Adrenalina 1:1.000: diluir em 20ml (50mcg/ml), uma seringa. Rediluir 2ml para 20ml (5mcg/ml), duas seringas.
 - Vasopressor (Metaraminol - 1 ampola em 20ml, ou fenilefrina – 1 ampola em 100ml)

2 - INDUÇÃO, MONITORIZAÇÃO E PUNÇÕES VASCULARES

- 2.1 - Só chamar o paciente quando todo o material acima estiver preparado.
- 2.2 - Monitorizar o paciente com eletrocardiografia, oximetria e pressão arterial não invasiva.
- 2.3 - Se não houver veia puncionada, puncionar uma, de preferência no dorso da mão direita, com catéter 22G, 20G ou 18G. Reservar as veias calibrosas para as punções seguintes.
- 2.4 - Guiado pelo perfil da coagulação demonstrado pela tromboelastografia (colhe-se amostra após a punção arterial ou obtém-se amostra de sangue venoso) faz-se as correções necessárias para se evitar hemorragia na punção venosa central.
- 2.5 - A indução é feita em sequência rápida (verificar funcionamento do aspirador e lembrar da possibilidade de menor capacidade residual funcional, pela ascite ou alteração de trocas gasosas). Administrar:
 - Fentanil (3-5mcg/kg) ou sufentanil (0,3-0,55mcg/kg)
 - Etomidato (0,3-0,4mg/kg)
 - Rocurônio (0,9-1,2mg/kg)
 - Lidocaína (1mg/kg)
 - Cefotaxima 2 indução e 1g de 8/8 horas
 - Ampicilina 2g indução e 1g de 6/6 horas
 - Fluconazol 200mg/dia, se: abertura do trato gastrointestinal; transfusão > 40 bolsas; infecção fúngica; insuficiência hepática aguda.
- 2.6 - Introduzir cuidadosamente sonda orogástrica calibrosa.
- 2.7 - Proteção ocular.
- 2.8 - Além da veia utilizada para indução, puncionar duas veias com cânulas 14G ou 16G.
- 2.9 - A artéria radial deve ser puncionada com cânula 20G ou 22G.
- 2.10 - O cateter de termodiluição é introduzido, de preferência, pela veia jugular interna direita.
- 2.11 - Organizar e identificar os equipos, numerar os frascos de soro.
- 2.12 - Verificar posição da bolsa de urina, após sondagem vesical pelo cirurgião.
- 2.13 - Verificar o posicionamento do paciente, evitando pontos de pressão excessiva e hiperextensão de membros e pescoço.
- 2.14 - Monitorização peroperatória: eletrocardiografia (ECG), oximetria, pressão intra-arterial (PIA), pressão venosa central (PVC), pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão pulmonar (PCP), temperatura, diurese, débito cardíaco e saturação venosa mista contínuos, tromboelastografia (TEG), glicemia e exames laboratoriais seriados (coleta de pelo menos 2 amostras em cada fase do transplante).

3 – MANUTENÇÃO

- 3.1 -Anestesia geral balanceada.
- 3.2 -Ventilar com mistura oxigênio/ar, mantendo a FiO_2 em torno de 0,5 e normocapnia (de acordo com a gasometria). Se necessário, hiperventilar para compensar acidose metabólica.
- 3.3 - Fazer exames laboratoriais de hora em hora ou quando necessário.
- 3.4 - Medir diurese a cada hora.
- 3.5 - O uso de cristalóides é guiado pela natremia do paciente, devendo-se construir soluções individualizadas, de acordo com a natremia do paciente, em caso de hiponatremia importante ($Na^+ < 130 mEq/l$).
- 3.6 -Repor a ascite drenada com albumina (6-8g de albumina para cada litro de ascite).
- 3.7 -Manter os padrões hemodinâmicos e metabólicos dentro de faixa presumivelmente não prejudicial, objetivando-se a normovolemia. Se necessário, usar colóides (albumina). Deve-se evitar hipervolemia antes da reperusão, pois diminui o sangramento no campo cirúrgico e diminui a diluição de fatores de coagulação; e depois da mesma, melhorando a fluxo sanguíneo através do enxerto.
- 3.8 -O uso de amins vasoativas deve ser guiado pelos parâmetros clínicos e dados hemodinâmicos extraídos da monitorização, correlacionando-se com a fase cirúrgica (clampagens vasculares, diminuição do retorno venoso, reperusão).
- 3.9 -Em grandes reposições sanguíneas, acompanhar o cálcio iônico e o intervalo QT ao ECG.
- 3.10 - Repor fatores de coagulação baseando-se em dados clínicos e guiado pelo TEG.
- 3.11 -Em caso de fibrinólise, detectada pelo TEG, administrar antifibrinolítico: ácido epsilon-aminocapróico (EACA), em bolus e na dose de 250mg (repetir a dose, se necessário). O antifibrinolítico não é usado de forma profilática, mas sempre terapêutica, guiada pela TEG.
- 3.12 -Dosagem frequente da glicemia na fase anepática.
- 3.13 -Administrar metilprednisolona - 500mg (crianças: 20mg/kg) - na fase anepática e ao término da cirurgia.
- 3.14 - Antes da reperusão, otimizar o paciente quanto à volemia, estado hidreletrolítico e ácido-básico. Ficar atento ao valor do potássio sérico. Se necessário, administrar bicarbonato de sódio para compensar acidose metabólica.
- 3.15 -Antes da reperusão, aumentar a FiO_2 para 1,0; administrar nova dose de bloqueador neuromuscular e superficializar o plano anestésico (diminuir a CAM do anestésico inalatório).
- 3.16 -À reperusão, administrar $CaCl_2$ de acordo com a onda T ao ECG, e adrenalina de acordo com PAM.

4 – TÉRMINO

- 4.1 -Realizar nova revisão laboratorial.
- 4.2 -Avaliar o perfil da coagulação (TEG).
- 4.3 -Ajustar a infusão de amins (se for o caso) ao término da administração de anestésicos.
- 4.4 -Avaliar a possibilidade de extubação em sala cirúrgica. Se não for extubar, garantir inconsciência durante o transporte.
- 4.5 -Tomar muito cuidado com as linhas venosas e arterial, além das drogas em infusão contínua, quanto à possibilidade de desconexão durante a mudança para a maca e transporte para o CTI.

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

– Fase pré-anepática

- Estende-se do início da incisão da pele até a clampagem dos vasos do hilo hepático.
- Técnica empregada: *piggyback* e porto-cava.
- Atenção à drenagem de ascite.
- Risco de sangramento devido à presença de aderências.
- Reposição volêmica e correção da coagulação, evitando-se hipervolemia (atenção ao sódio sérico).
- Manter normotermia.
- Risco de hipomagnesemia, hipocalcemia e hipercalemia.
- Manter diurese adequada.

– Fase anepática

- Estende-se da clampagem dos vasos do hilo hepático à reperusão venosa do órgão.
- Otimização da volemia e coagulação (risco de fibrinólise).
- Correção dos distúrbios hidreletrolíticos (principalmente hipercalemia) e ácido-básicos.
- Preparação do paciente para a reperusão (FiO_2 , plano anestésico).
- Suporte hemodinâmico durante a reperusão (uso do $CaCl_2$ e adrenalina durante a reperusão).
- Atenção à síndrome pós-reperusão (hipotensão, arritmias, hipertensão pulmonar, disfunção de VD).

– Fase neo-hepática

- Estende-se da reperfusão do órgão ao fechamento da pele.
- Realização da anastomose da artéria hepática e vias biliares.
- Avaliação da coagulação (risco de fibrinólise, presença de substâncias *heparina-like*).
- Avaliar a possibilidade de extubação em sala cirúrgica.
- Planejar a analgesia pós-operatória. Preparar para o transporte do paciente ao CTI.

Reposição de Componentes do Sangue e Terapêutica Farmacológica da Hemostasia

CH	Hcto < 30% ou Hgb < 9 g/dl
PFC (2-4 U)	30 min antes da canulação de artérias e veias centrais (se necessário)
PFC (1 U/10 kg)	TP e TTP > 1,5 x controle; RNI > 2; r > 15 min (30 mm) e sangramento difuso
Plaquetas (1U/10 kg)	plaquetas < 30.000/mm ³ ; AM < 40 mm e sangramento difuso
Crioprecipitado	(1U/4kg) fibrinogênio < 0,2 g/dl; a < 40 ^o e sangramento difuso persistente
Albumina	para manter PCP em 10 mmHg
Ácido e-amino capróico	se A ₆₀ /AM < 0,85 e teste positivo ao TEG (250 mg)
Protamina	50 mg dose única, após reperfusão, se TTP >50, TP >17, r (TEG) prolongado
Fator VIII (Unidades)	Antes da indução: Aumento de porcentagem de atividade x Peso x 0,4 (frasco tem 250 ou 500 U) Manutenção: até reperfusão 2 U/kg/h após reperfusão: 1 U/kg/h
Fator IX (Unidades)	Antes da indução: Aumento de porcentagem de atividade x Peso Manutenção:
Complexo protrombínico	Necessidade de reposição de fatores de coagulação, porém com restrição de volume (contém apenas fatores dependentes da vitamina K). Dose: variação da atividade de protrombina x peso x 1,2

ANEXO C: Análise de marcadores inflamatórios

As concentrações de marcadores inflamatórios dos sujeitos foram mensuradas pela técnica ELISA sanduíche.

A cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 µl de solução contendo anticorpo monoclonal contra os marcadores inflamatórios que se pretendia mensurar diluído em tampão fosfato (PBS). As placas foram incubadas por pelo menos 12 horas a 4° C. Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por lavagem em PBS-Tween. Em seguida, as placas foram bloqueadas com 200 µl/poço de uma solução contendo PBS-albumina bovina 1% durante 2 horas à temperatura ambiente. Após nova lavagem das placas, em cada poço, foi adicionado 100 µl da amostra ou padrão.

Para a avaliação de receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2), as amostras foram diluídas em uma proporção 1:10 em PBS-albumina bovina 0,1%.

Após lavagem, anticorpos conjugados com biotina e diluídos em PBS-albumina bovina 0,1% foram adicionados, sendo as placas incubadas por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após lavagem, estreptoavidina conjugada com peroxidase foi acrescentada nas placas, incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem, o cromógeno 0-fenileno-diamina foi aplicado às placas, incubadas na ausência de luz. A reação foi interrompida com H₂SO₄ 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA utilizando-se o comprimento de onda de 490 nm (SOFTmaxPro – versão 2.2.1).

APÊNDICES

Apêndice A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Por meio desse termo, nos pesquisadores (Doutor Marcelo Dias Sanches e os anesthesiologistas Emerson Seiberlich Rezende e Bruno Salomé de Moraes), informamos e convidamos a participar de uma pesquisa que está sendo realizada no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com o interesse de correlacionar os níveis de marcadores de resposta inflamatória com a evolução do paciente após o transplante de fígado. Como se sabe, o transplante de fígado é mundialmente considerado como a única forma de tratamento efetivo para a doença hepática avançada, e anualmente, mais de 5000 pacientes recebem um transplante de fígado em todo mundo. O índice de sucesso para essa cirurgia é superior a 86% no primeiro ano de vida e as principais complicações imediatas relacionadas com a cirurgia são sangramento, mau funcionamento dos rins, formação de trombos nas artérias e veias, não funcionamento imediato do fígado e episódios de rejeição. A maioria das complicações ocorre nas primeiras semanas após o transplante. Sabe-se que a resposta inflamatória exagerada pode contribuir para a ocorrência dessas complicações. Um estudo recente mostrou que os pacientes que apresentaram má evolução após cirurgia cardíaca já possuíam no pré-operatório aumento desses marcadores de resposta inflamatória. O objetivo deste estudo é medir os níveis desses marcadores (interleucina 6, fator de necrose tumoral, receptor solúvel de fator de resposta tumoral 1e 2 e antagonista de receptor de interleucina 1) através da coleta de amostra do seu sangue em diferentes etapas da cirurgia e nas primeiras 24 horas após o término do transplante e correlacionar com possíveis complicações que possam ou não ocorrer após a sua cirurgia.

A participação neste estudo terá como benefício, para a medicina, a possibilidade de verificarmos interação entre os marcadores inflamatórios e a evolução do paciente, assim poderemos melhorar, no futuro, os pacientes candidatos a transplante hepático. Neste estudo os riscos são os ocorridos durante o período peroperatório, sendo eles as complicações imediatas relacionadas com a cirurgia como sangramento, piora do funcionamento dos rins, formação de coágulos nas artérias e veias, não funcionamento imediato do fígado, episódios de rejeição além de coleta seriada de amostras sanguíneas, considerado dentro das perdas sanguíneas. Não há ressarcimento e não há custo adicional para você, sendo que sua identidade será mantida em sigilo. Será garantido a você o direito de recusa a participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se que receberá os mesmos cuidados para sua recuperação independente da participação ou não no trabalho, tendo assim garantida sua assistência médica.

Eu, _____, concordo em participar do estudo “Correlação entre os níveis de marcadores de resposta inflamatória e evolução pós-operatória de transplante hepático” conduzido por Emerson Seiberlich Rezende - Anesthesiologista do Grupo de Transplantes do Hospital das Clínicas da UFMG. Celular: 8466-4740 e Residência: 3275-1323. Bruno Salomé de Moraes - Anesthesiologista do Grupo de Transplantes do Hospital das Clínicas da UFMG. Celular: 87699677 - Residência: 32961268. Marcelo Dias Sanches – Cirurgião do Grupo de Transplantes do Hospital das Clínicas da UFMG. Celular: 99764138 – Residência: 32821531 e dou meu consentimento para que eu seja submetido ao protocolo de pesquisa. Tenho conhecimento que fui relacionado para participar da pesquisa de forma voluntária.

Assinei e recebi uma cópia dessa autorização.

Data e local: _____

Assinatura do paciente: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Sempre que você quiser obter mais informações sobre este estudo, por favor entre em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar- sala 2005 - Cep 31270-901 - BH – MG -
Telefax (031) 34094592 - email: coep@prpq.ufmg.br

Apêndice B: Protocolo de coleta de dados

DADOS PRÉ E INTRAOPERATÓRIOS									
REGISTRO _____ DATA ____/____/____									
NOME					SEXO _____				
IDADE _____ PESO _____ ALTURA _____									
MEDICAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIA:									
DIAGNÓSTICO									
CIRURGIÃO									
ANESTESISTA									
Hb _____ Ht _____ LEUCÓCITOS _____ PIAQUETAS _____									
RNI _____ PTTA _____ B.DIRETA _____ B.INDIRETA _____									
CREATININA _____ SÓDIO _____ ENCEFALOPATIA SIM NÃO									
CRISTALOIDE _____ ml ALBUMINA 20% _____ ml									
CONC. HEMACIAS _____ U PLASMA _____ ml									
PLAQUETAS _____ U CRIOPRECIPITADO _____ U DDAVP _____ µG									
DIURESE _____ ml VOLUME DE ASCITE DRENADO: _____ Litros									
USO DE VASOPRESSOR SIM NÃO QUAL _____ DURAÇÃO INFUSÃO _____ MIN DOSE _____									
INÍCIO DA CIRURGIA ____:____ H TÉRMINO DA CIRURGIA ____:____ H									
CHILD _____ MELD _____ TÉCNICA CIRÚRGICA _____ PONTE PORTO-CAVA _____									
CLAMPE A. HEPÁTICA ____:____ H CLAMPE V. PORTA ____:____ H									
DESCLAMPE A. HEPÁTICA ____:____ H DESCLAMPE V. PORTA ____:____ H									
TEMPO DE ISQUEMIA ____:____ H SINDROME DE REPERFUSÃO: _____									
	DATA	HORA	FC	PAM	DC	PAPm	PCP	PVC	VASOPRES/DOSE
T1									
T2									
T3									
OBS:									
SIGLAS:									
<ul style="list-style-type: none"> - T1: INDUÇÃO DA ANESTESIA / T2: INÍCIO FASE ANEPÁTICA (CLAMPE VEIA PORTA) / T3: CINCO MINUTOS ANTES DA REPERFUSÃO - DATA: DIA/MES/ANO - HORA: hh/mm (24h) - FC: btm - PAM (pressão intra-arterial média - PIA): mmHg - DC (débito cardíaco): L/min - PAPm (pressão de artéria pulmonar média): mmHg - PCP (pressão de oclusão artéria pulmonar): mmHg - PVC: (pressão venosa central): mmHg - Vasopressor: nome e dose 									