ANDRÉ LUIZ ALELUIA DA SILVA

Impacto da drenagem venosa nas complicações pós-operatórias e sobrevida de receptores adultos no transplante *intervivos* de fígado usando enxerto de lobo direito

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientadora: Profa. Dra. Edna Frasson de Souza Montero

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, André Luiz Aleluia da
Impacto da drenagem venosa nas complicações pós-operatórias e sobrevida de receptores adultos no transplante *intervivos* de fígado usando enxerto de lobo direito / André Luiz Aleluia da Silva. -- São Paulo, 2015.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Clínica Cirúrgica.
Orientadora: Edna Frasson de Souza Montero.

Descritores: 1.Transplante de fígado 2.Doadores vivos 3.Drenagem 4.Veias hepáticas 5.Análise multivariada 6.Sobrevida 7.Estudos retrospectivos

USP/FM/DBD-480/15

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Antônio Edson da Silva e Antônia Maria Dias Aleluia, pelo exemplo de hombridade, honestidade, correção, religiosidade e dedicação. Sem sua paciência, sua educação e seu amor, eu nada seria.

Aos meus avós, Antônio Lopes da Silva, Dulce Nair da Silva, Vivaldo Moreira Aleluia e Idelzita Dias Aleluia; pela herança de valores morais que me influenciam a cada escolha. Pelo amor, pelo cuidado e pela satisfação demonstrados a cada pequena conquista.

Ao meu irmão, João Diego Aleluia da Silva, estudante obstinado e perseguidor implacável dos seus sonhos; pela amizade eterna, pelo amor, pelo estímulo e pelo orgulho.

À Letícia Bulhões Guimarães, amiga, estimuladora incansável do meu aperfeiçoamento profissional; pela paciência e pelo entusiasmo constante, revigorados a cada conquista.

À Victor Guimarães Valle, a meus afilhados João Vitor Osório Castro, Sofia Porto Barbosa e Mateus Khun Oliveira; amados como filhos, pela compreensão em minha ausência e nos pedidos de silêncio. Que a alegria a mim proporcionada pelo término deste trabalho lhes sirva de inspiração na busca por um futuro promissor.

Ao amigo, Luiz Valdeci Ribeiro Guimarães, pelo respeito, pela calma, pela presteza e pelo cuidado demonstrados a cada gesto, a cada desligar da TV ao me observar concentrado produzindo a presente tese.

À todos os familiares e numerosos amigos que obtive ao longo da vida; pessoas de valor inestimável, pelo incentivo, apoio, amor e orgulho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao amigo Sergio Mies, Professor Sênior do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pioneiro do transplante hepático brasileiro, pesquisador e amigo de caráter incorruptível. Sua conduta profissional e dedicação ao ensino me servem de grande exemplo. Obrigado por me apresentar o mundo do transplante hepático e guiar meus passos no universo da pesquisa científica. Obrigado pelas longas reuniões, conselhos, orientações e discussões em seu consultório que fundamentaram a confecção da presente tese.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Edna Frasson de Souza Montero, pesquisadora ativa, sede de enriquecimento científico das maiores universidades médicas do Estado de São Paulo (USP e UNIFESP). Formadora de mestres, doutores e orientadora desta tese; pela paciência e pelo estímulo constantes e, por viabilizar a matrícula no programa de doutorado. Suas receptividade e participação foram fundamentais para a conclusão e defesa desta tese.

Ao Prof. Alfredo Luiz Jácomo, pela gentileza e cordialidade ao me receber em sua sala, estimular a confecção desta tese e viabilizar o treinamento em cirurgias hepáticas em cadáveres a fresco no Laboratório de Cirurgia Experimental da FMUSP.

Ao Prof. Samir Rasslan, pela recepção nas reuniões de sua disciplina, pela contribuição no meu aprendizado e por viabilizar a matrícula neste programa de doutorado.

À Sra. Edna Ferraz Neto, enfermeira da equipe Unidade do Fígado quando iniciei o treinamento em transplantes. Companheira de muitas captações de enxertos; pelo estímulo e pela colaboração na coleta dos dados que fundamentam a presente tese.

À Srta. Shirley de Sousa, pela gentileza e presteza em facilitar os acessos ao laboratório de cirurgia experimental.

Ao Dr. Cristóvão Luis Pitangueira Mangueira, pela cordialidade e inestimável presteza em viabilizar a recuperação dos resultados laboratoriais e de anatomia patológica utilizados neste trabalho. Sua contribuição foi imprescindível à confecção desta tese.

À Srta. Silene Gomes Correia, pela gentileza e participação na busca e recuperação dos laudos de anatomia patológica dos pacientes estudados na presente tese.

À Srta. Soely Moura da Silva, pela receptividade e pelas orientações na confecção de cadastros para acessos aos sistemas institucionais do hospital Israelita Albert Einstein. Sem estes, jamais se concluiria a coleta dos dados da pesquisa que fundamenta a presente tese.

À Sra. Márcia Kiyomi Koike, docente da Universidade de São Paulo, orientadora permanente de mestrado e doutorado na pós-graduação em Ciências da Saúde do instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual; pela revisão estatística da pesquisa que fundamenta a presente tese.

Ao amigo Kleber Pimentel Santos, professor assistente do Departamento de Bioestatística da Universidade Federal da Bahia, pelas orientações dadas no início da confecção da pesquisa que fundamentou a presente tese.

Aos Chefes dos serviços vinculados a programas de Residência Médica, Ediriomar Peixoto Matos (Residência em Cirurgia Geral, Hospital Geral Roberto Santos, Salvador - BA) e Bráulio de Souza Lessa (Residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Heliópolis, São Paulo-SP), pelos ensinamentos, pela confiança e pelos estímulos durante a especialização.

Aos Amigos Bruno Vagner Varjão, Fernando Zacarias de Souza, Henrique Souza Silva, Lucas Velame Vieira e Priscila Prates Siebra, companheiros fiéis, sócios e amigos leais; pelas substituições em atividades cirúrgicas de sobreaviso nos Hospitais São Rafael e Cárdio Pulmonar, que contribuíram indiretamente na confecção desta tese.

Aos amigos Creilson de Almeida Campos, Peter Christian Jacobs, Silvio Prisco Vilas Boas, Carlos Augusto Boscolo, Luciane Arize Santos da Cruz e Débora Cristina Pereira Matos, professores, preceptores, sócios e amigos, colaboradores ativos do meu aprendizado desde a fase do internato, pelos ensinamentos, pela confiança e pelo incentivo à conclusão da presente tese.

Aos amigos, Bruno da Silveira Almeida e Daniel Francisco Viriato dos Santos, pelas substituições em visitas hospitalares e captações de fígado, que contribuíram indiretamente na confecção da presente tese.

Ao amigo, Eduardo Freitas Vianna, pela amizade, pelo incentivo, pelos conselhos e pelas substituições em atividades cirúrgicas nas diversas instituições e serviços, contribuindo direta e indiretamente para a confecção da presente tese.

Ao amigo, Prof. Dr. Jorge Luiz Andrade Bastos, pelos convite e oportunidade de continuar trabalhando na área de transplante hepático em minha terra natal, e, assim, aplicar alguns conhecimentos adquiridos durante o desenvolvimento deste trabalho.

À Sra. Eliane Falconi Monico Gazeto, pelas suas presteza e solicitude sempre além das suas obrigações contratuais na Secretaria do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os alunos se favorecem da sua presença na secretaria do referido programa. Muito obrigado!

Aos pacientes, doadores, e receptores de enxertos, fontes de aprendizado e incentivadores primordiais da busca pelo conhecimento científico. Por compartilhar experiências e confiar plenamente nos cuidados ofertados. Aos senhores, todo o meu respeito, cuidado, carinho e atenção.

“Nada daquilo que já havíamos realizado para avançar, tinha-nos preparado para a dimensão daquela tarefa. Várias horas gastas apenas na incisão e para entrar no abdome. Toda e qualquer parte do tecido que era cortado continha pequenas veias sob um regime de alta pressão que era resultado da obstrução da veia porta devido a doença do fígado... Seus intestinos e estômago estavam comprimidos ao fígado numa massa de cicatriz sangrenta”.

(Thomas Starzl, 1963)

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

(Henry Bismuth)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....2

2 CASUÍSTICA E MÉTODO.....8

2.1 Cirurgia do doador 9

2.2 Preparo do enxerto na mesa auxiliar *(back-table*) 13

2.3 Cirurgia do receptor 14

2.4 Cuidados pós-operatórios.....17

2.5 Análise estatística 19

3 RESULTADO.....26

4 DISCUSSÃO.....38

4.1 História do transplante *intervivos*.....38

4.2 Situação do transplante *intervivos* no Brasil 41

4.3 O método 44

4.4 O resultado 47

5 CONCLUSÃO.....52

6 REFERÊNCIAS 54

7 APÊNDICES

7.1 Apêndice A - Autorização do comitê de ética em pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein

7.2 Apêndice B - autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

7.3 Apêndice C - Registro na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

7.4 Apêndice D- Autorização da isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

7.5 Apêndice E - Termo Compromisso do Coordenador de Projeto

7.6 Apêndice F - Termo de Anuência dos Gestores de Área

7.7 Apêndice G - Termo de Anuência dos Participantes de Projeto

7.8 Apêndice H - Termo de autorização para pesquisa em prontuário

7.9 Apêndice I - Protocolo de coleta de dados

7.10 Apêndice J - Folha de rosto para pesquisa

7.11 Apêndice K – Curvas de sobrevida dos pacientes em anos por grupos distribuídos de acordo com a quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

®	Marca registrada
cm	Centímetro
ExLD	Enxerto de fígado composto pelo lobo hepático direito do doador
g	Grama
HCC	Carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma
LDTRG	*Living donor liver transplantation using graft of the right hepatic lobe between adults*
POI	Período compreendido entre o primeiro e trigésimo dia após quaisquer procedimentos operatórios
Rca	Reação imunológica, mediada por células linfocitárias, em que tipos celulares do enxerto como epitélios biliar ou vascular são agredidos pelo sistema imunológico do receptor
Rel Pc/Pe	Relação percentual entre o peso corpóreo do receptor e o peso do enxerto
RLG	*Graft of right hepatic lobe*
Rtx	Novo transplante hepático
TXi	Modalidade de transplante hepático cujo enxerto é parte do fígado de um doador vivo e saudável
TXiLD	Modalidade de transplante de fígado em que se emprega um enxerto de lobo direito de um doador vivo e saudável
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCI	Veia cava inferior
VH	Veias que drenam sangue venoso proveniente do parênquima hepático diretamente para a veia cava superior
VHDa	Veia hepática direita acessória
VHE	Veia hepática esquerda
VHM	Veia hepática média

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Classificação e incidência das variações anatômicas da drenagem venosa dos lobos hepáticos 4

Figura 2 Colangiografia intra-operatória realizada no doador 10

Figura 3 Principais fases da hepatectomia direita do doador 13

Figura 4 Aspecto final do enxerto implantado 17

Figura 5 Distribuição dos pacientes em grupos pela quantidade de veias do enxerto 21

Figura 6 Distribuição dos pacientes em grupos, de acordo com o uso de veia hepática média do enxerto 22

Figura 7 Complicações biliares no POI por grupos distribuídos pela quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa..... 30

Figura 8 Complicações biliares no POI por grupos distribuídos pelo uso da veia hepática média do enxerto na reconstituição venosa..... 31

Figura 9 Causas de reoperação no POI por grupos distribuídos pela quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa..... 31

Figura 10 Causas de reoperação no POI por grupos distribuídos pelo uso da veia hepática média do enxerto na reconstituição venosa..... 32

Figura 11 Sítio de infecções no POI em porcentagem do total de pacientes, por grupos distribuídos de acordo com a quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição da drenagem venosa..... 33

Figura 12 Sítio de infecções no POI por grupos distribuídos pelo uso da veia média do enxerto na reconstituição da drenagem venosa..... 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Etiologia principal da doença hepática 26

Tabela 2 Caracterização dos pacientes por grupos em quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição da drenagem 26

Tabela 3 Caracterização dos pacientes por grupos em uso ou ausência da veia hepática média do enxerto 27

Tabela 4 Caracterização intra-operatória dos grupos A, B e C. 27

Tabela 5 Caracterização intra-operatória dos grupos M e AM 28

Tabela 6 Complicações no POI e média de internação em dias nos grupos A, B e C 29

Tabela 7 Complicações no POI e média de internação em dias nos grupos M e AM 29

Tabela 8 Complicações e internação média por quantidade de veias que drenam o ELD após exclusão do grupo C (A- uma veia e B- duas veias) 30

Tabela 9 Sobrevida em faixa nos grupos A, B e C..... 34

Tabela 10 Sobrevida em faixa nos grupos M (uso da VHM do ELD) e AM (sem VHM no ELD)..... 34

Tabela 11 Sobrevida em faixa por quantidade de veias que drenam o ELD após exclusão do grupo C (A- uma veia, B-duas veias)..... 34

Tabela 12 Análise multivariada da sobrevida dos pacientes..... 36

RESUMO

Silva ALA. *Impacto da drenagem venosa nas complicações pós-operatórias e sobrevida de receptores adultos no transplante intervivos de fígado usando enxerto de lobo direito* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: O transplante de fígado *intervivos* (TXi) foi desenvolvido no Brasil em 1989. Neste país, beneficia portadores de encefalopatia e ascite, muitas vezes, incapacitados ou limitados profissionalmente. Em alguns casos, estes pacientes são impedidos legalmente de receber enxertos de doadores falecidos por não alcançarem pontuação mínima no escore de gravidade que permita o seu cadastro em fila de transplantes (MELD > 11 exceto São Paulo cujo MELD mínimo aceito para cadastro técnico é > 15). Entretanto, o TXi, raramente, é realizado no Brasil. O transplante de fígado *intervivos* empregando enxerto de lobo hepático direito entre adultos (TXiLD) é amplamente realizado na Ásia, onde a escassez de enxertos e a cultura religiosa limitam o uso de doador falecido. Particularidades anatômicas permitem diferentes reconstituições venosas durante o implante de enxerto de lobo direito (ExLD) no receptor. As consequências da quantidade e do tipo de veias de drenagem do ExLD são pouco estudadas. No presente trabalho, analisam-se as complicações e sobrevidas de receptores e enxertos relacionadas à reconstituição da drenagem venosa no TXiLD entre adultos. **MÉTODO**: Foram estudados, retrospectivamente, 140 pacientes adultos, submetidos a TXiLD, no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, entre janeiro de 2002 e junho de 2006. Estes foram agrupados e analisados em diferentes situações: de acordo com a quantidade de veias do ExLD, utilizadas em sua drenagem. Posteriormente, o menor grupo de pacientes foi excluído e as análises refeitas. Finalmente, os mesmos foram também distribuídos de acordo com o uso da veia hepática média (VHM) do ExLD. Analisou-se: insuficiência renal aguda, uso de hemodiálise, tromboses arterial, portal e das veias de drenagem, disfunção primária do enxerto, rejeição celular aguda (Rca), novo transplante (Rtx), infecções, estenoses e fístulas biliares, dias de internação hospitalar e em UTI, sobrevida dos pacientes e dos enxertos. Foram comparadas as médias e percentuais utilizando Kruskal Wallis e Exato de Fisher. Realizou-se regressão logística para análise multivariada (regressão de Cox), índice de confiança (IC) de 95%, da influência do tipo de reconstituição da drenagem venosa do enxerto no surgimento de complicações no período pós-operatório imediato (POI) e das sobrevidas de pacientes e enxertos. Foi considerado *p* significativo ≤0,05. **RESULTADO**: Dos 140 pacientes adultos 69,3% são do sexo

masculino. A idade e MELD médios foram, respectivamente, 51,9 ± 11 anos e 15,4 ± 5,6. A relação média entre o peso do enxerto e o peso corpóreo dos receptores (Rel pc/pe) foi >1,2%. As distribuições de acordo com a quantidade de veias utilizadas na reconstituição venosa foram: A - uma (40%), veia hepática direita (VHD), B - duas (42,9%), VHD e VHM ou VHD, e veia hepática direita acessória (VHDa) e C - três (17,1%), VHD, VHM e VHDa. De acordo com o uso da VHM: M - uso da VHM (52,9%) e AM - ausência da VHM (47,1%). O grupo B alcançou maior sobrevida em 8 (A=71,4% B=90% C=66,7% *p*=0,01) e 10 anos (A=48,1% B=85,4% C=56,5% *p*=0,0001). Após a exclusão do menor grupo (C), o grupo B passou a alcançar menor incidência de infecções (A=47,4% B=27,1% *p*=0,03) e maiores sobrevidas em 1 ano (A=78,9% B=94,9% *p*=0,01), 5 anos (A=78,9% B=91,5% *p*=0,04), 8 anos (A=63,7% B=91,2% *p*=0,02) e 10 anos (A=47,2% B=86% *p*=0,001). O emprego da VHM apresentou menos infecções (M=31,1% AM=47% *p*=0,04) e maior sobrevida em 10 anos (M=85,4% AM=55,2% *p*=0,001). A análise multivariada mostra que o tempo de internação e uso de crioprecipitados influenciaram significativamente na sobrevida. **CONCLUSÃO**: Nos receptores estudados, o uso de duas veias do ExLD utilizadas na reconstituição de sua drenagem alcançou maior sobrevida em 8 e 10 anos. Ao avaliar o uso de apenas uma ou duas veias na drenagem do ExLD, o uso de duas veias alcança menor incidência de infecções no POI e maiores sobrevidas em 1, 5, 8 e 10 anos. O uso da VHM do ExLD apresentou menor incidência de complicações infecciosas e maior sobrevida em 10 anos.

Descritores: Transplante de fígado; Doadores vivos; Drenagem; Veias hepáticas; Análise multivariada; Sobrevida; Estudos retrospectivos.

ABSTRACT

Silva ALA. *Impact of venous return on postoperative complications and survival in adult living donor liver transplant recipients using right lob grafts [Thesis]*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Introduction: Living donor liver transplantation was developed in Brazil in 1989. In this country it benefits patients with encephalopathy and ascites, who are many times socially and professionally unproductive. Sometimes those patients are legally prevented by the system from receiving grafts of deceased donors for those that don’t have a minimal score of gravity to permit their enrolment in transplant waiting list (MELD ≥ 11 except in the state of São Paulo which is ≥ 15). Despite this advantage, the procedure is rarely carried out in Brazil. The living donor liver transplantation using graft of the right hepatic lobe between adults (LDTRG) is widely carried out in Asia, where the shortage of grafts and the religious culture limit the use of deceased donors. Owing to differences in the anatomical distribution and number of hepatic veins, venous reconstructions differ in patients receiving right lobe grafts (RLG), and the consequences are unknown. Herein we examined the postoperative complication and survival rates of graft recipients according to the number and type of hepatic veins used in venous restoration during LDTRG. **Method**: Adult patients (n = 140, 69.3% men) who underwent LDTRG at the Albert Einstein Israeli hospital in São Paulo, Brazil between January 2002 and June 2006 were studied retrospectively. Who were grouped according to the number of vein(s) of right lobe graft (RLG) used in drainage, and, subsequently, distributed according to the use of the middle hepatic vein (MHV) of the RLG. The mean patient age and model for end-stage liver disease score were 51.9 ± 11 years and 15.4 ± 5.6, respectively. The graft weight was >1.2% of the recipient’s body weight. **Results**: Group B had the best survival rate at 8 (90% versus 71.4% in group A and 66.7% in group C, p = 0.01) and 10 (85.4% versus 48.1% in group B and 56.5% in group C, p = 0.0001) years. After excluding the minor group (group C), group B had a lower infection incidence rate than did group A (27.1% versus 47.4%, p = 0.03) and a better surveillance rate at 1 (94.9% versus 78.9%, p = 0.01), 5 (91.5% versus 78.9%, p = 0,04), 8 (91.2% versus 63.7%, p = 0,02), and 10 (86% versus 47.2%, p = 0.001) years. Infection incidence rates were lower when the MHV was used than when it was not (31.1% versus 47%, p = 0.04) and surveillance rates at 10 years were higher (85.4% versus 55.2%, p = 0.001). Multivariate analysis demonstrated that days of hospitalization and cryoprecipitate use correlated significantly with surveillance rate. **Conclusion:** Survival rates were best and complications were fewer when two RLG`s veins including the RVH were used in the venous restoration of LDTRG recipients. After excluding the minor group, the

use of two RLG`s veins in drainage restoration achieved less infectious complications during IPP and a greater survival rates between recipients in 1, 5, 8 and 10 years. The use of RLG's MHV demonstrates less infectious complications during IPP and a greater survival rates in 10 years between those patients.

Descriptors: Liver transplantation; Living donors; Drainage; Hepatic veins; Multivariate analysis; Survivorship; Retrospective studies.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O TXi foi realizado pela primeira vez no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 1989.[1] Essa publicação é um dos trabalhos em transplantes realizados exclusivamente por médicos brasileiros mais citados no mundo. Com o passar dos anos, os bons resultados alcançados pelo TXi em crianças estimularam o desenvolvimento do TXiLD em adultos, inclusive em território nacional.[2]

O TXiLD é um procedimento amplamente utilizado em países asiáticos, nos quais a cultura religiosa limita o uso de enxertos de doador falecido. Em grandes centros transplantadores asiáticos, o TXiLD fornece bons resultados e se expande a diversas indicações, inclusive a fiéis da religião Testemunhas de Jeová.[3-7] Nestes centros, esta modalidade de transplantes alcança 84% de sobrevida em 5 anos, aumenta em 10% a sobrevida no primeiro ano de inscrição, reduz o tempo de espera em fila e oferece sobrevida semelhante ao de enxertos provenientes de doadores falecidos.[8-11]

Em países ocidentais, a exigência de técnica apurada, a viabilidade no uso de doadores falecidos e o risco de complicações letais em doadores vivos restringiram o emprego do TXiLD em adultos, principalmente no início do uso desta modalidade de transplantes.[12,13]

Na atualidade, as elevadas demandas de transplantes de fígado e mortalidade em fila de espera contrapõem a insuficiência de enxertos em todo o globo. Neste novo panorama, o TXiLD torna-se um procedimento atrativo mesmo em países ocidentais.[14]

Contudo, o TXiLD apresenta dificuldades técnicas na reconstituição venosa do enxerto que dificultam a reprodução dos resultados alcançados em grandes centros de referência.[15] A estreita relação anatômica entre a face posterior do lobo hepático direito e a face anterior da veia cava inferior

(VCI), além das alterações anatômicas das veias que drenam o ExLD, corroboram nas dificuldades de manipulação cirúrgica desta região.

Habitualmente, a face posterior do fígado situa-se em íntimo contato com a face anterior da VCI. Nesta região, denominada de porção retro-hepática, a VCI recebe três veias principais (VHD,VHM e VHE), além de 10 a 50 pequenos ramos diretos.[16-19] As veias principais apresentam um trajeto extra-hepático com comprimento de 0,5 a 1,5cm.[20,21] A VHD é única em 94% dos casos e responsável pela drenagem dos segmentos anteriores (V e VIII) e posteriores (VI e VII), do lobo direito do fígado.[20,21]

A VHM é responsável pela drenagem de ambos os lobos hepáticos.[11] Esta forma um tronco comum com a VHE em 60 a 85% dos casos.[19,22] Localiza-se entre os lobos direito e esquerdo, nas proximidades da fossa da vesícula biliar, entre os segmentos IV e V em 69% dos casos e, eventualmente, origina-se nos segmentos V (29%) ou VI (2%).[23] Não pertence anatomicamente a nenhum dos lobos. Do lobo direito, recebe cerca de 15 tributárias do segmento V e 18 do segmento VIII.[11,24] Realiza drenagem similar dos segmentos IVa e IVb do lobo esquerdo.[25] A VHM é, frequentemente, responsável pela drenagem dos principais segmentos do lobo direito.[19,22]

Em concordância com a presença de veias hepáticas acessórias que drenam os segmentos V e VIII, Varotti e colaboradores propuseram, em 2004, uma classificação das variações anatômicas da drenagem venosa hepática em quatro tipos principais, conforme demonstrado na Figura 1.[25]

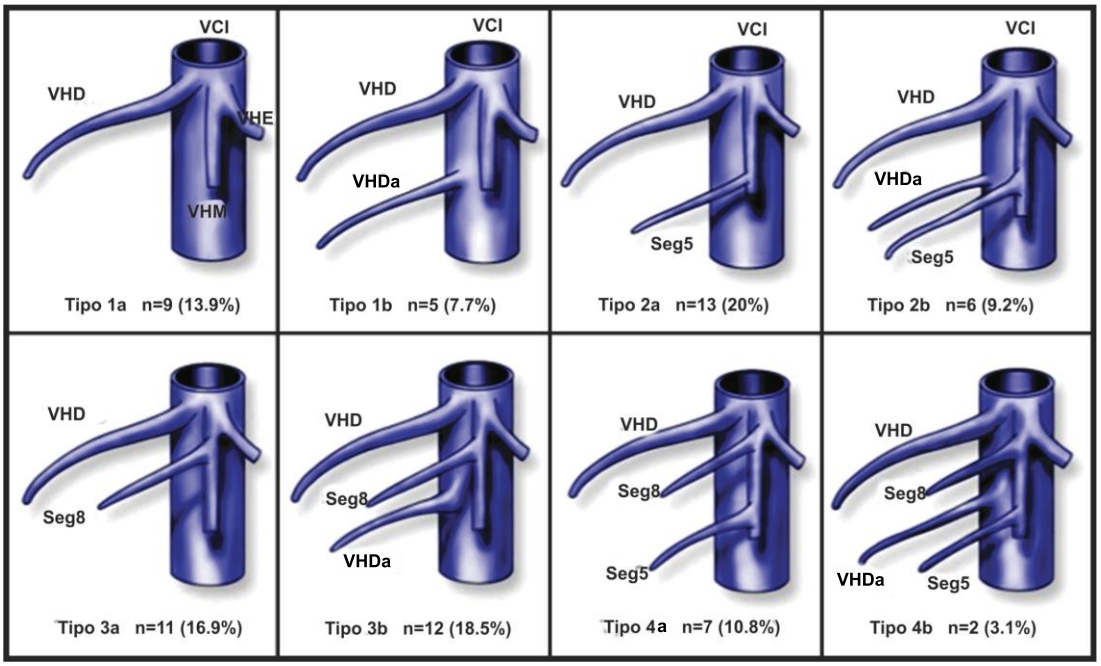


Figura 1 – Classificação e incidência das variações anatômicas da drenagem venosa dos lobos hepáticos. VCI: veia cava inferior; VHD: veia hepática direita; VHE: veia hepática esquerda; VHM: veia hepática média; VHDa: veia hepática direita acessória; Seg5: ramo de hepática para o segmento V; Seg8: ramo de hepática para o segmento VIII. Modificado de Varotti G e cols.[25]

O tipo 1 apresenta ausência de veias segmentares para os segmentos V e VIII, e divide-se em 1a e 1b. No tipo 1b, existe um ramo acessório de veia hepática direita, que drena diretamente para a VCI (mais inferior), chamado de Veia Hepática Direita Acessória (VHDa). O tipo 2 apresenta um ramo venoso que parte do segmento V em direção à veia hepática média (Seg5). Este tipo divide-se nos subtipos 2a e 2b. No subtipo 2b, observa-se a presença de VHDa. Em pacientes com o tipo 3, há um ramo venoso segmentar que parte do segmento VIII em direção à veia hepática média (Seg8). Este, por sua vez, divide-se nos subtipos 3a e 3b. No subtipo 3b, observa-se a mesma variação na presença de VHDa. E, finalmente, o tipo 4, que classifica a presença de ambos os ramos segmentares que drenam os segmentos V e VIII que, na ausência da VHDa, classifica-se como 4a e, na presença de VHDa, classifica-se em 4b.[25]

No TXiLD, a reconstituição venosa tem por objetivo adequar o efluxo venoso ao volume do enxerto e seu correspondente fluxo portal. A drenagem

ineficaz predispõe à congestão hepática aguda, aumento da pressão portal, sangramento de área cruenta, necessidade de transfusões sanguíneas e risco de hipotermia, que, por sua vez, prejudica a função plaquetária. Essa cascata de consequências graves pode determinar a mortalidade de até 24% dos receptores em quaisquer modalidades de transplantes.[26-28] Estudos sugerem que hipotermia e obstrução da veia hepática média do enxerto são fatores de risco independentes da mortalidade no pós-operatório imediato.[29]

A *small-for-size syndrome* é uma das complicações temidas no TXiLD. É definida pela presença de encefalopatia, coagulopatia, ascite intratável e icterícia persistente que evoluem para hemorragia digestiva e falência renal, num enxerto de reduzido volume com fluxos portal e venosos presentes. A hipertensão portal e a injúria sinusoidal levam a falência do enxerto.[30] Esta síndrome congestiva ocorre por um desequilíbrio entre o fluxo portal, o volume e a drenagem venosa do enxerto. Otimizar a drenagem venosa é uma manobra operatória eficaz para reduzir os riscos do seu aparecimento.

As numerosas alterações anatômicas das veias hepáticas permitem diferentes tipos de reconstituições venosas do ExLD durante o TXiLD. Geralmente, essas reconstituições são realizadas de acordo com a compatibilidade anatômica entre doadores e receptores em correspondência com as veias e áreas de drenagem no fígado do doador. As consequências do uso da VHM ou da quantidade de veias utilizadas na reconstituição do ExLD no aparecimento de complicações e sobrevida de receptores e enxertos é desconhecida.

Os defensores da manutenção da VHM no doador advogam pela redução do risco de congestão e de complicações num paciente hígido (doador). Estes cirurgiões defendem que há comunicações entre a VHM e VHD na superfície ou no interior do parênquima hepático.[31] Estas podem ser identificadas em exames de ultrassom com Doppler ou tomografia pré-operatórios e reduziriam os riscos de congestão.[32-35] A incidência de colaterais intra-hepáticas entre a VHD e VHM é estimada em 24%.[36] Contudo, estes ramos colaterais são delgados e não aumentam de diâmetro após a oclusão imediata da VHM.

Cirurgiões que defendem a captação da VHM no ExLD argumentam que o risco de congestão e subsequente isquemia do segmento anterior direito compromete a função e reduz a sobrevida de um paciente com reserva funcional comprometida (receptor).[8] Estudos sugerem que exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada podem demonstrar congestão venosa dos segmentos V e VIII no ExLD com ausência da VHM em 85% a 88% dos pacientes.[37,38] As consequências da congestão venosa nos segmentos V e VIII são: disfunção, dificuldade de regeneração, edema, hematoma subcapsular e ruptura do parênquima.[39-43]

O objetivo deste trabalho é analisar a implicação da quantidade de veias de drenagem e da VHM do ExLD na incidência de complicações pós operatórias imediatas e sobrevidas em até 10 anos dos receptores e enxertos no TXiLD.

2 CASUÍSTICA E MÉTODO

2 CASUÍSTICA E MÉTODO

Foram estudados, retrospectivamente e comparados em distribuições por grupos, 140 pacientes submetidos a TXiLD, no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, entre os meses de janeiro de 2002 e junho 2006. Este estudo de coorte histórico foi aprovado pelas Comissões de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As autorizações podem ser encontradas nos Apêndices A e B. O estudo foi registrado na comissão nacional de ética em pesquisa – CONEP (Apêndice C) e isento da obtenção de termos de consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes (termo de isenção apresentado no Apêndice D).

O critério de exclusão de pacientes foi possuir idade inferior a 18 anos. Praticamente toda a casuística foi estudada, visto que, dos 142 transplantes realizados no Hospital Israelita Albert Einstein, no período estudado, apenas dois casos foram excluídos e140 pacientes permaneceram no estudo.

Todos os doadores de enxertos foram submetidos a criteriosa seleção. Deu-se preferência ao sexo masculino por questões estéticas, todos entre 18 a 40 anos, sem histórico de comorbidades, índice de massa corpórea inferior a 30 Kg/m^2 (sem obesidade). Todos foram submetidos a uma série de exames laboratoriais e de imagem. Exames de tomografia e ressonância magnética objetivaram a correta avaliação de compatibilidade anatômica entre o enxerto do doador e o fígado nativo do receptor.

Durante a seleção dos doadores, preferiram-se indivíduos de massa corpórea superior à do receptor.

Todos os 140 pacientes foram anestesiados pela mesma equipe e receberam os mesmos protocolos anestésicos e de profilaxia antimicrobiana. Reposições de albumina, plasma, hemoderivados e hidratação dependeram dos resultados laboratoriais e clínicos intra-operatórios. A cirurgia foi

padronizada e, em todos os casos, os mesmos membros da equipe participavam dos mesmos tempos operatórios.

De cada paciente incluído no estudo, foram registrados os seguintes dados: sexo, idade, MELD, peso, diagnóstico etiológico da doença hepática e peso do enxerto. As seguintes complicações ocorridas no POI dos pacientes foram também registradas: insuficiência renal aguda (IRA), necessidade de hemodiálise (HD), rejeição celular aguda (Rca), disfunção primária do enxerto (DPE), trombose de artéria hepática, trombose de veia porta, estenose de anastomose biliar, fístula de anastomose biliar, fístula de área cruenta, complicações infecciosas (pneumonia, infecção por atípicos, infecção de ferida operatória, infecção de trato urinário, peritonite, infecção de acesso venoso central), dias de internação em UTI, dias de internação hospitalar, necessidade de reoperação, sobrevida dos enxertos em dias e dos pacientes no POI, e com 1, 5, 8 e 10 anos de seguimento. Após apresentação dos termos de compromisso do coordenador do projeto (Apêndice E), de anuência dos gestores de área (Apêndice F) e de anuência dos participantes do projeto (Apêndice G), o estudo foi cadastrado no Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (IEP) e foi concedido o termo de autorização para pesquisa em prontuário na referida instituição, apresentado no Apêndice H. Os dados foram colhidos seguindo protocolo específico de coleta apresentado no Apêndice I e complementados com informações de prontuário. A folha de rosto para pesquisa é apresentada no Apêndice J. As sobrevidas de pacientes e enxertos foram obtidas em prontuário ou confirmadas com pacientes ou familiares de primeiro grau, em visitas ambulatoriais ou contatos telefônicos. O procedimento operatório foi padronizado em todos os casos.

2.1 Cirurgia do doador

A captação do ExLD se iniciou com uma pequena incisão subcostal direita de 5 a 6 cm e abertura da cavidade por planos. Após identificação da

vesícula biliar, foi introduzido um Gelco® n° 14, atravessando o parênquima hepático e a parede posterior da vesícula biliar até o interior da mesma. Em seguida, foi injetado contraste iodado e realizada colangiografia intra-operatória, em todos os casos. Este exame serviu para melhor avaliar a anatomia biliar intra-hepática do doador conforme demonstra a Figura 2. Assim, foi possível identificar incompatibilidades anatômicas, estabelecer estratégias no implante de ramos biliares (principalmente em casos de multiplicidade), definir a melhor secção parenquimatosa ou a suspensão da doação sem a necessidade de colecistectomia (caso a linha de secção atingisse um importante ramo biliar do lobo esquerdo remanescente). A cirurgia do doador é descrita em outros trabalhos.[44-45]

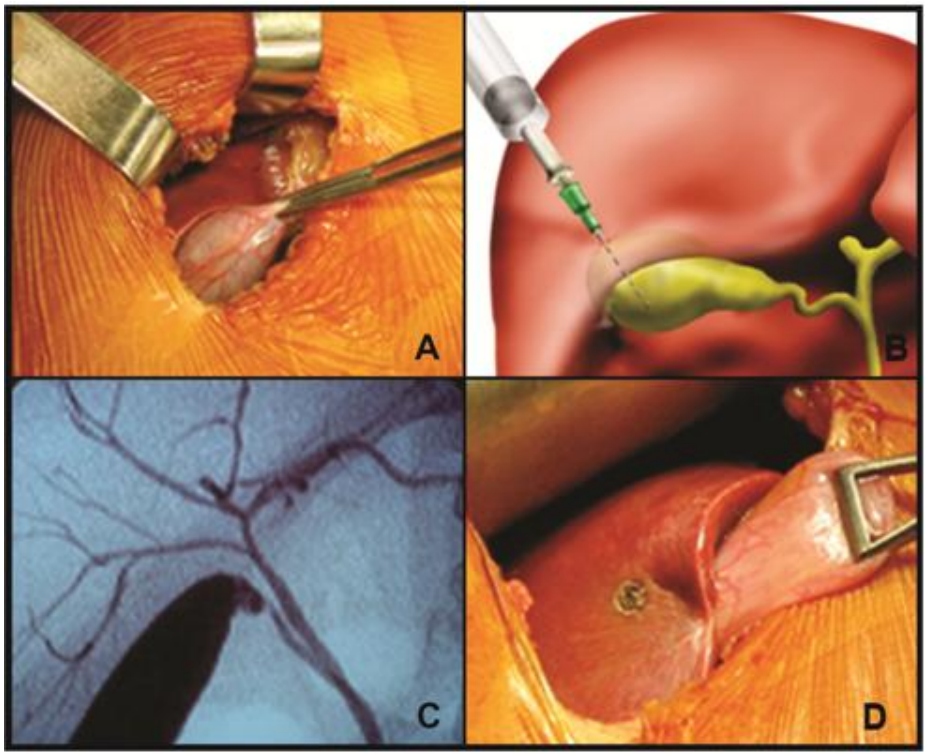


Figura 2 - Colangiografia intra-operatória realizada no doador. A - Identificação da vesícula biliar. B - Punção transhepática da vesícula e injeção de contraste iodado sem diluição. C - Colangiografia. D - Aspecto final após cauterização da área de punção

Após a colangiografia, foi realizada ampliação da incisão subcostal direita. Os passos subsequentes obedeceram à seguinte rotina:

1. Dissecção delicada, identificação e isolamento de todos os elementos do hilo hepático com fitas vasculares específicas a cada estrutura hilar (vermelho - artéria, azul - veia, amarelo - ducto biliar).
2. Secção do ligamento triangular à direita, secção do peritônio hepatorrenal até a liberação completa da face inferior seguida da rotação medial do lobo hepático direito.
3. Isolamento, ligadura e secção de ramos venosos diretos para a VCI seguidos de maior amplitude de rotação do lobo direito.
4. Isolamento e envolvimento com fita vascular (azul) da veia hepática direita.
5. Oclusão temporária de fluxos arterial e portal do lobo hepático direito com uso de pinças vasculares delicadas apenas para identificação da linha de secção parenquimatosa por alguns minutos.
6. Demarcação da linha produzida pela área de isquemia temporária entre os lobos direito e esquerdo, com eletrocautério.
7. Retirada da oclusão vascular e secção parenquimatosa com os fluxos portal e arterial direitos ativos. Foi utilizado um dissector ultrassônico (*Cavitron Ultrassonic Surgical Aspirator*, CUSA, Valleylab, CO, USA) e realizados ligadura e secção de ramos venosos comunicantes entre os lobos. Qualquer vaso com diâmetro superior a 0,5cm foi reconstituído no receptor. As secção e ligadura destes avançaram discretamente em direção ao lobo esquerdo remanescente para facilitar a sua reconstituição durante o implante.
8. Ligadura e secção da artéria hepática direita, ramo direito da veia porta e duto biliar direito em suas origens, após a completa separação dos lobos direito e esquerdo.

9. Secção das veias hepáticas do lobo direito com rafia dos seus respectivos óstios, os mais próximos possíveis da VCI.

10. Revisão da hemostasia e rafia contínua de cada plano muscular da parede abdominal com fio PDS®-0.

11. Confecção de sutura do tecido celular subcutâneo com fio Vicryl® 3-0, rafia contínua e intradérmica da pele com fio Monocryl® 4-0 incolor.

No início do programa de TXiLD (e, portanto, antes da presente casuística), a equipe captava o ExLD com sua respectiva VHD. A VHDa foi utilizada na reconstituição da drenagem apenas quando apresentava diâmetro maior ou igual a 0,5 cm. Caso contrário, a VHDa era simplesmente seccionada e ligada em sua origem no enxerto e adjacente à VCI.

A partir de determinado período, objetivando otimizar a drenagem do enxerto, a equipe passou a incluir a VHM na captação do ExLD na maioria dos casos. A Figura 3 ilustra as principais fases da hepatectomia direita do doador.

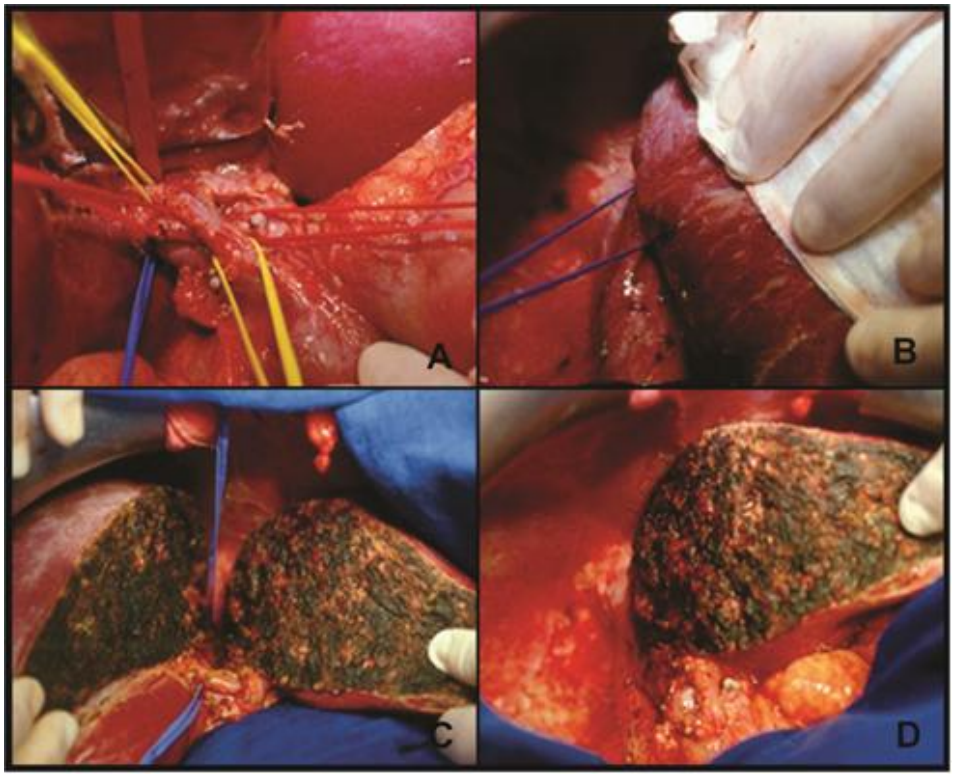


Figura 3 - Principais fases da hepatectomia direita do doador. A - Isolamento e identificação das estruturas hilares. B - Rotação do lobo direito e isolamento da veia hepática direita. C - Secção completa do parênquima hepático com as estruturas vasculares ainda funcionantes. D - Aspecto final do fígado remanescente após a retirada do enxerto

2.2 Preparo do enxerto na mesa auxiliar *(back-table*)

Após a retirada, foi iniciado o preparo do enxerto em mesa auxiliar. O ExLD foi colocado numa bolsa plástica estéril que foi introduzida em bacia metálica preenchida com soro fisiológico congelado e picado. Seus ramos vasculares e biliares foram conferidos. Em seguida, o enxerto foi lavado com 1,0 a 1,5 litros de solução UW Belzer®[1] até clareamento do seu parênquima, através de cateter introduzido no lúmen do ramo direito da veia porta. Foi realizado o isolamento, ligadura e secção de ducto e artéria císticos, e subsequente descolamento da vesícula biliar do seu leito.

[1] Solução rica em eletrólitos, desenvolvida na Universidade de Wisconsin, amplamente utilizada para lavagem e preservação de enxertos de fígado e de outros órgãos para transplante.

Nesta fase, o cirurgião definiu as estratégias a serem seguidas durante o implante do ExLD no receptor. Quando houve distância inferior a 0,4 cm entre a VHD e VHM, foi realizada a junção destes óstios venosos (venoplastia) por meio de sutura contínua com fio Prolene® 6-0. A venoplastia não é aplicada somente à junção de VHD e VHM. Qualquer ramo venoso originado dos segmentos VII ou VIII da área cruenta do enxerto podem ser incorporados na venoplastia.[46-48]

A venoplastia objetivou facilitar a reconstituição venosa do enxerto que poderia ser realizada com uma anastomose a menos. Após o preparo, o enxerto foi pesado e acondicionado no saco plástico estéril com a solução de preservação e deixado repousando no interior da bacia com soro fisiológico gelado até o momento do seu implante.

2.3 Cirurgia do receptor

Após acomodados em posição supina, os receptores foram sedados, intubados, anestesiados e colocados em ventilação mecânica. As equipes de enfermagem e anestésica realizaram sondagem uretral, cateterização de veia jugular direita, passagem de cateter de Swan Ganz®, passagem de cateter medidor de pressão arterial média na artéria radial e passagem de sonda nasogástrica. Todos receberam profilaxia antimicrobiana com ampicilina® 1g e cefotaxima sódica 1g (Claforan®), iniciados durante a anestesia e repetidos a cada 6 horas. Os antibióticos foram mantidos após a cirurgia até a retirada dos drenos abdominais. Todos os receptores foram envolvidos em manta térmica e fizeram uso de meias de compressão pneumática. O uso de coloides, sangue e hemoderivados foi realizado de acordo com a apresentação clínica, e resultados de exames laboratoriais colhidos e durante o ato operatório (anemia intensa, hipotensão, sangramentos, distúrbios de coagulação).

O procedimento foi iniciado com incisão subcostal direita alargada e abertura da cavidade por planos. Os elementos do hilo hepático foram delicadamente dissecados, isolados, seccionados e ligados adjacentes ao parênquima. Em seguida, foi realizada a hepatectomia total pela técnica "*piggyback"* [2] . Nesta técnica, o pinçamento da VCI é parcial, sem ~~a~~ necessidade de desvio veno-venoso.[49-51]

Os passos subsequentes obedeceram à seguinte rotina:

1. Confecção das anastomoses entre todos os ramos venosos do enxerto, inclusive os interlobares de diâmetro igual ou superior a 0,5cm, e os óstios de entrada da VHD e VHM, ou apenas VHD, ou apenas VHM, em sutura contínua com fio Prolene® 5-0 ou 6-0.
2. Confecção de anastomose entre o tronco da veia porta do receptor e o ramo direito da veia porta do enxerto, em sutura contínua com fio Prolene® 6-0.
3. Infusão endovenosa de 1g de metilprednisolona logo após a revascularização do enxerto (término das anastomoses venosa e portal).
4. Confecção de anastomose entre o tronco da artéria hepática do receptor e o ramo direito da artéria hepática do enxerto, em sutura contínua com fio Prolene® 7-0. Aleatoriamente, esta anastomose foi realizada com o auxílio de lentes de aumento microscópicas em alguns casos.

[2] Não há um termo equivalente para a palavra "*piggyback*" em Português. Segundo *The American Heritage Dictionay* of the *English Language*. 4th ed. Boston: Houghton Mifflin;2000, "*piggyback*" significa: 1. Um passeio nos ombros ou nas costas. 2. Por ou relativo a um método de transportes no qual são levados reboques de caminhão em trens, ou carros em caminhões especialmente projetados. 3. Com relação a algo maior ou mais importante: "*a tariff provision that came piggyback with the tax bill*" (uma tarifa que veio "nas costas de um imposto"); "a piggyback provision to a new piece of legislation" (uma cláusula a uma nova legislação).

5. Confecção de anastomose entre o ducto biliar comum ou direito do receptor e o ducto biliar direito do enxerto, em sutura contínua com fio PDS® 6-0. Quando houve mais de um ramo biliar no enxerto, mais de uma anastomose foi realizada.
6. Passagem de sonda uretral fina, no interior da via biliar, ultrapassando a anastomose, através de contra abertura em região proximal ao receptor (Figura 4, imagem A).
7. Retirada de fragmento do enxerto com uso de agulha de Tru-Cut® e envio para estudo de anatomia patológica.
8. Revisão da hemostasia e passagem de dreno tubular com reservatório sob aspiração contínua (sistema fechado) cuja extremidade foi posicionada nas proximidades das anastomoses venosas.
9. Confecção de sutura contínua de cada plano peritoneal e muscular da parede abdominal com fio Prolene®-0.
10. Confecção de sutura do tecido celular subcutâneo com fio Vicryl® 3-0 e rafia contínua intradérmica da pele com fio Monocryl® 4-0 incolor.

Utilizou-se *cell saver* durante o procedimento. Trata-se de aspirador cujas hemácias passam por processo de purificação e podem ser reinfundidas no paciente permitindo um processo de autotransfusão.

Em raros casos, em que a veia hepática do enxerto foi demasiado curta, foi utilizado enxerto venoso a fim de facilitar a confecção da anastomose (Figura 4, imagem B).

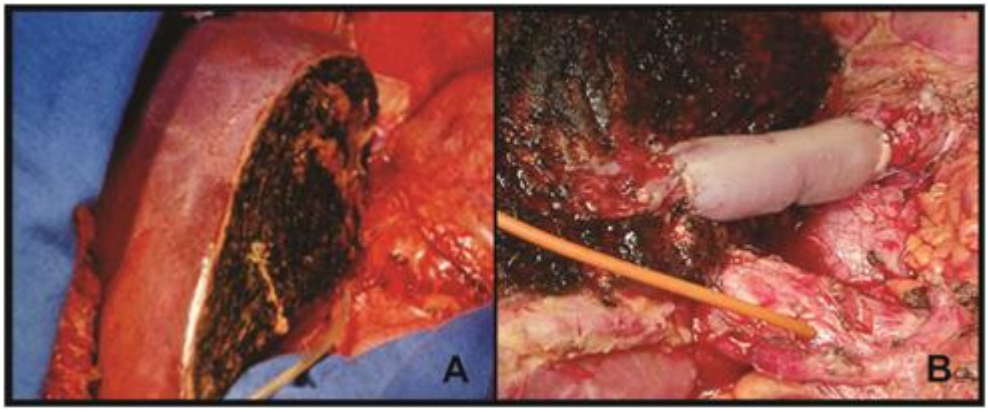


Figura 4 - Aspecto final do enxerto implantado. A- Anastomose venosa sem uso de enxerto vascular. B- Anastomose venosa com uso de enxerto vascular

2.4 Cuidados pós-operatórios

No pós-operatório, os pacientes foram encaminhados para a unidade de terapia intensiva. A imunossupressão foi realizada com inibidor da calcineurina (tacrolimus 0,1 a 0,15 mg/kg/dia divididos em 2 tomadas a cada 12hs cada uma), micofenolato mofetil (360 mg a cada 12 horas) e corticosteroides. No primeiro dia de pós-operatório, receberam 200mg via endovenosa de prednisona, nos dias seguintes, 160mg, 120mg, endovenosos fracionados em quatro doses. No quarto dia 80mg de prednisona oral fracionada em quatro doses, no quinto dia, 40 mg em duas doses e, finalmente, no sexto dia, 20mg de prednisona oral fracionados em duas doses e mantida durante todo o POI. À medida que a dose de prednisona foi reduzida, a dose de tacrolimus e micofenolato foram aumentando. O nível sérico do tacrolimus foi dosado diariamente durante a internação e, semanalmente, após a alta nos primeiros 30 dias. Ajustes de tacrolimus e novas dosagens foram realizados sempre que nível sérico baixo ou indícios laboratoriais de rejeição (elevação eosinofílica, linfomonocitária, de transaminases, enzimas canaliculares ou bilirrubinas). A dose de tacrolimus foi reduzida quando a função renal estava comprometida (escórias nitrogenadas séricas elevadas e oligúria). A imunossupressão foi compensada com aumento da dose de micofenolato ou de corticosteroides

quando houve necessidade de redução da dose do tacrolimos, em decorrência de efeitos colaterais graves (nefropatia, lesão hepatocelular, convulsão). Foram colhidos exames laboratoriais diários nos primeiros 30 dias em todos os internados. Realizou-se ultrassonografia com Doppler para avaliar fluxos venosos e arteriais nos 1° e 7° PO e, na suspeita de trombose arterial, portal ou bloqueio do efluxo venoso (aumento da ascite, produção dos drenos ou elevação sérica de transaminases).

A disfunção primária do enxerto é definida pelo mal funcionamento do enxerto no POI sem uma causa definida, como, por exemplo, tromboses vasculares ou instabilidade hemodinâmica. Sua ocorrência está relacionada a presença de esteatose e lesão celular sofrida durante a isquemia e reperfusão do enxerto. A rejeição celular aguda é uma resposta imunológica onde linfócitos T do receptor fazem apoptose em células do enxerto. No caso de rejeição crônica a agressão é contra os ductos biliares.

A suspeita de disfunção primária e rejeição celular aguda não responsivas à imunossupressão foram confirmadas por anatomia patológica do enxerto, por meio de punção transparietal com agulha de Tru-Cut®. Encefalopatia foi diagnosticada e tratada após a interrupção dos sedativos. O diagnóstico de ascite foi realizado por meio do ganho de peso corporal e pela aferição do volume líquido produzido pelos drenos abdominais.

Complicações como infecções urinárias, pneumonias, peritonites, disfunção e falência do enxerto, rejeição, fístulas e sangramentos, entre outras, foram diagnosticadas por meio de dados clínicos, laboratoriais, exames de imagem e anatomia patológica do enxerto, quando necessária. Foram acompanhadas as sobrevidas dos pacientes em anos e dos enxertos em dias por dez anos. O acompanhamento das sobrevidas foi realizado em consultas ambulatoriais após a alta hospitalar.

2.5 Análise estatística

Na busca pela ideal avaliação do melhor tipo de reconstituição venosa, os mesmos pacientes foram distribuídos em diferentes grupos, de acordo com a quantidade e tipo de veias do enxerto utilizadas nas anastomoses com a veia cava do receptor, utilizando diferentes critérios de avaliação.

A distribuição inicial foi realizada de acordo a quantidade de veias de drenagem do enxerto utilizadas na sua reconstituição venosa. Todos os 140 pacientes foram distribuídos em 3 grupos: A, empregando uma veia do enxerto (hepática direita), B, empregando duas veias (hepática direita e hepática direita acessória, quando presente e maior que 0,5 cm de diâmetro; ou direita e média) e C, empregando três veias (hepática direita, hepática direita acessória e hepática média). Deve-se compreender que esta distribuição baseou-se na quantidade de veias do enxerto, utilizadas em sua drenagem, não necessariamente na quantidade de anastomoses realizadas. Por exemplo, em alguns casos, realizou-se a junção de duas veias do enxerto - venoplastia) em mesa auxiliar, com o objetivo de realizar apenas uma anastomose desta junção com a veia cava do receptor. Nestes casos, ao se distribuir os pacientes entre os grupos estudados, considerou-se a quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa (duas) e não a quantidade de anastomoses realizadas entre as veias de drenagem do enxerto e a veia cava do receptor (uma, neste caso).

A escolha na distribuição em grupos pela quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição da sua drenagem baseou-se nos calibres e áreas estimadas de drenagem das veias do ExLD, estimados por resultados de ressonâncias e angiotomografias pré-operatórias. Achados intra-operatórios, durante a captação, de veias de drenagem do enxerto cujo calibre fora igual ou superior a 0,5 cm também influenciaram nesta escolha. Estas foram preservadas e reconstituídas conforme citação adiante. A Figura 5 ilustra a distribuição pela quantidade de veias do enxerto.

Após a análise dos pacientes de acordo com a quantidade de veias de drenagem do ExLD, percebeu-se que o grupo C apresenta reduzida quantidade de casos (n=24). Supondo que seus resultados poderiam se dever ao acaso, nova distribuição foi realizada excluindo-se este grupo. Então, distribuiu-se apenas em grupos A e B e os mesmos testes estatísticos foram reaplicados num total de 116 pacientes.

Num terceiro momento, todos os 140 pacientes foram redistribuídos de acordo com o emprego ou ausência da veia hepática média (VHM) do enxerto: M, com emprego da VHM do enxerto e AM, sem o emprego da VHM do enxerto conforme ilustrado na Figura 6. Essa escolha oscilou em diferentes períodos. No início do programa, a VHM permaneceu no lobo esquerdo remanescente do doador em todos os casos. Entretanto, com o aumento da experiência, a equipe passou a captar a VHM com o ExLD em casos selecionados. Quando os exames de ressonância magnética e angiotomografia pré-operatórios sugeriam que a VHM drenava volumosa área do lobo hepático direito, essa fora captada junto com o ExLD.

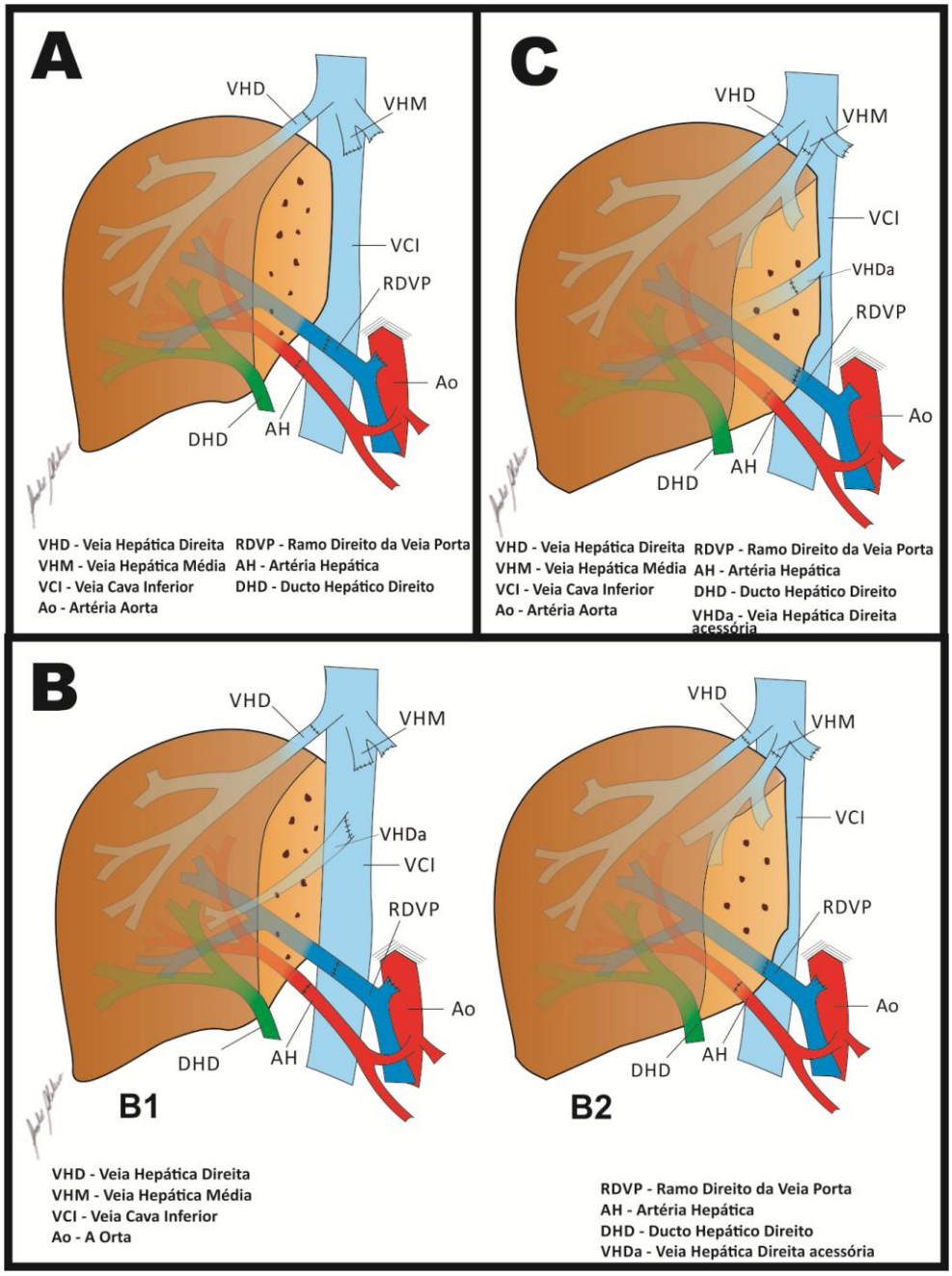


Figura 5 - Distribuição dos pacientes em grupos pela quantidade de veias do enxerto. A - Uma veia, B - Duas veias, C - três veias

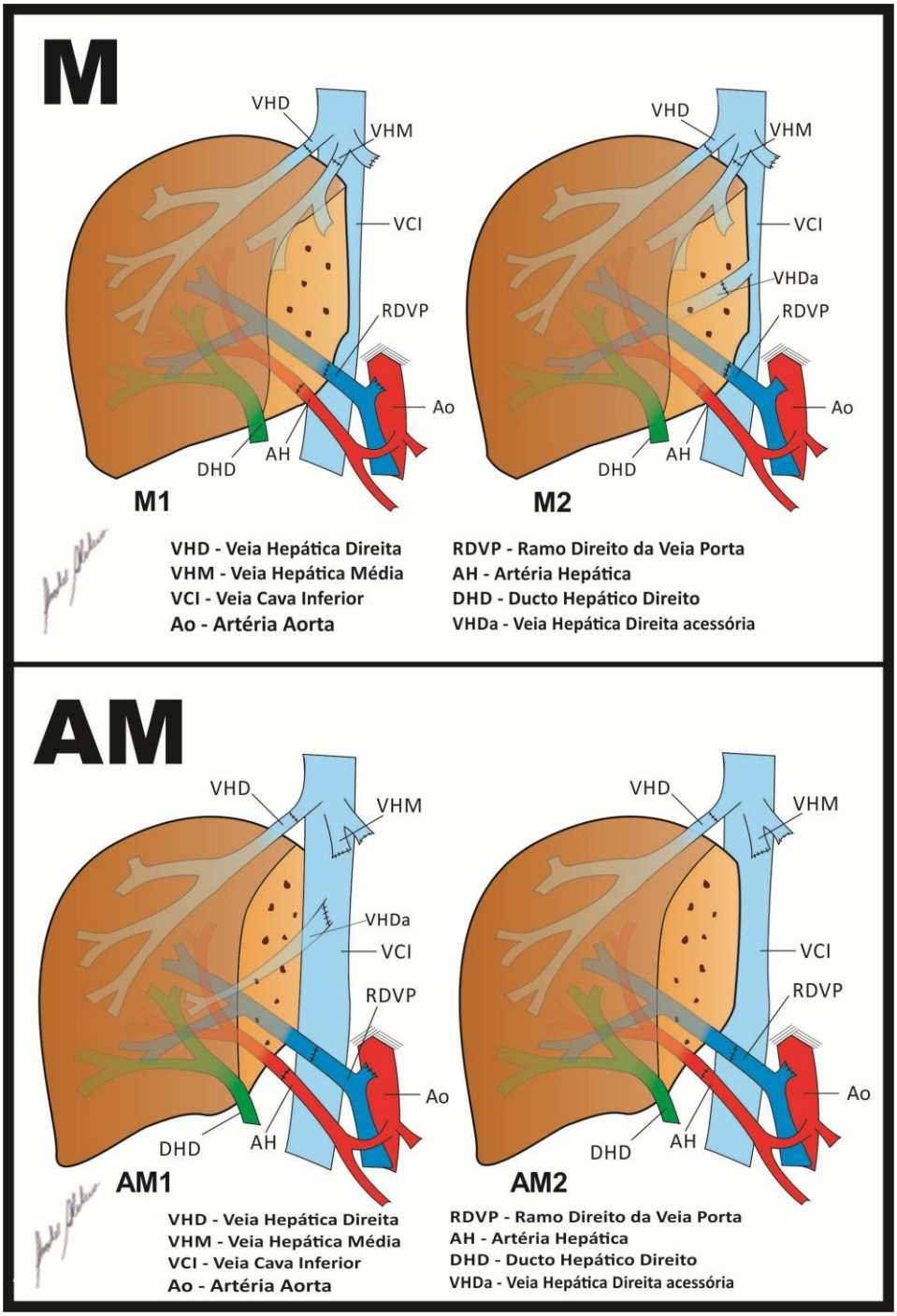


Figura 6 - Distribuição dos pacientes em grupos, de acordo com o uso de veia hepática média do enxerto. M - Uso da veia média. AM - Ausência da veia média.

Foram registrados e analisados os tempos operatórios, de isquemia fria, isquemia total, relação entre o peso do enxerto e peso corporal dos receptores, uso de sangue e hemoderivados de todos os pacientes em cada uma das distribuições. O mesmo foi feito com a incidência de infecções, rejeição celular aguda, disfunção primária do enxerto, tromboses portal e arterial, bloqueio do efluxo venoso, lesões biliares, IRA, necessidade de hemodiálise, dias de internação hospitalar, dias de internação unidade de terapia intensiva e necessidade de retransplante ocorridos no POI.

A insuficiência renal aguda foi determinada pela presença de aumentos de ureia e creatinina séricos associados ou não a débito urinário inferior a 0,5 ml/Kg/hora em 24 horas. A rejeição celular aguda foi definida pela elevação de transaminases, enzimas canaliculares ou bilirrubinas associados à elevação linfomonocitária e eosinofílica responsivos ao uso de imunossupressores ou corticosteroides, bem como confirmado em exame de anatomia patológica por meio de biópsia percutânea. Definiu-se a disfunção primária do enxerto pela dilatação persistente do INR, hipoalbuminemia, elevação do lactato sérico e hipoglicemia, além da confirmação por estudo de anatomia patológica. A encefalopatia foi diagnosticada clinicamente após a interrupção do uso de sedativos pela presença de sonolência, coma, *flapping,* desorientação, tendência a hipotensão e taquicardia. A presença de ascite pelo ganho ponderal, aumento do volume abdominal e da produção dos drenos. As tromboses portal, arterial e venosa foram confirmadas pela ultrassonografia com Doppler realizada sistematicamente nos 1° e 7° PO, e na suspeita clínica de sua ocorrência (aumentos da ascite ou produção dos drenos e elevação de transaminases, respectivamente). As infecções foram confirmadas na presença de febre, leucocitose na presença de células jovens (bastões, mielócitos ou metamielócitos), culturas positivas e identificação de sítio infeccioso por meio de exames complementares.

As fistulas biliares foram identificadas pelo extravasamento persistente de bile através dos drenos. A presença de biloma foi suspeitada na presença de dor e os tipos de fístulas biliares (de anastomose, ducto acessório ou área cruenta) foram identificados e corrigidos por laparotomia exploradora.

As estenoses biliares foram suspeitadas nas elevações séricas de enzimas canaliculares e bilirrubinas. Foram confirmadas por exames de colangiorressonância e tratadas com colocação de próteses via colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. Demais complicações foram diagnosticadas por dados clínicos, laboratoriais, exames de imagem ou anatomia patológica.

As sobrevidas dos pacientes e enxertos foram acompanhadas e confirmadas por meio de visitas ambulatoriais ou contato telefônico com os pacientes ou familiares de primeiro grau.

A análise multivariada da presença de comorbidades (hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e diabetes mellitus) na incidência de complicações e sobrevida foi realizada nas diferentes distribuições por grupos (regressão de Cox).

Foram demonstradas as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e descritas as sobrevidas em anos dos pacientes, e em dias dos enxertos nos diferentes grupos. Compararam-se médias e percentuais, utilizando Kruskal-Wallis e qui-quadrado ou Exato de Fisher das complicações e sobrevida. Foi realizada análise multivariada utilizando a regressão de Cox nas complicações anteriormente descritas. Foi considerado p significante $\leq 0,05$. O banco de dados foi digitado em planilha do programa SPSS *Statistics*, IBM, versão 20.0 e seu pacote utilizado em todas as análises estatísticas.

3 RESULTADO

3 RESULTADO

Dos 140 adultos estudados (69,3% homens), 66,4% eram portadores de cirrose hepática viral e, destes, 83,9% pelo vírus da hepatite C. O MELD variou entre 7 e 36 com mediana de 15. Sua caracterização e etiologia da cirrose são mostrados nas tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 – Etiologia principal da doença hepática

Diagnóstico Etiológico	Frequência	Porcentagem
VHC*[▪]	82	58,6%
VHB*[▪]	11	7,9%
OH*[▪]	17	12,1%
CEP*[▪]	5	3,5%
CBS*[▪]	1	0,7%
PAF*[▪]	8	5,6%
Budd-Chiari*	2	1,4%
Esteato-hepatite*	1	0,7%
Colangiocarcinoma*	1	0,7%
Criptogênica*	10	7,1%
Hemocromatose*	1	0,7%
Deficiência de alfa 1 antitripsina*	1	0,7%
Total*	140	100%

*Os dados são apresentados em porcentagem de pacientes.[▪]VHC= vírus da hepatite C, VHB= vírus da hepatite B, OH= doença hepática alcoólica, CEP= colangite esclerosante primária, CBS= cirrose biliar secundária, PAF= polineuropatia amiloidótica familiar.

Tabela 2 – Caracterização dos pacientes por grupos em quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição da drenagem

	Total (n=140)	Grupo A (n=56)	Grupo B (n=60)	Grupo C (n=24)	*p* valor[‡]
Sexo Masculino	97 (69%)	41 (73%)	40 (67%)	16 (67%)	0,7
Idade (anos)*	51,9 ± 11	50,7 ± 11	53,2 ± 11	51,1 ± 10	0,5
Pontuação MELD*	15,41 ± 5,6	14,8 ± 4,9	15,5 ± 5,9	16,5 ± 6,4	0,4
Peso enx./peso corpóreo %*	1,25 ± 0,01	1,23 ± 0,01	1,24 ± 0,01	1,47 ± 0,02	0,4

*Os dados são apresentados em médias com os respectivos desvios padrão. [‡]Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 3 - Caracterização dos pacientes por grupos em uso ou ausência da veia hepática média do enxerto

	Total (n=140)	**Grupo M (n=74)**	**Grupo AM (n=66)**	***p* valor‡**
Sexo Masculino	97 (69%)	49 (66%)	48 (73%)	0,4
Idade em anos*	51,9 ± 11	52,7 ± 11	50,9 ± 11	0,3
Pontuação MELD*	15,4 ± 5,6	15,4 ± 5,9	15,4 ± 5,3	0,9
Peso enx. / peso corpóreo %†*	1,25 ± 0,007	1,28 ± 0,01	1,23 ± 0,03	0,6

*Os dados são apresentados em médias com os respectivos desvios padrão. †Enx. significa enxerto. ‡Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

As Tabelas 4 e 5 demonstram que não há diferenças estatisticamente significativas nos tempos de cirurgia, de isquemia total, isquemia fria, uso de concentrados de hemácias, plasma e plaquetas entre os grupos. O período de isquemia fria foi curto, média de 97,2 minutos.

A razão entre o peso do enxerto e a massa corpórea foi maior que 1,2%. Não houve sinais claros de *Small for size syndrome*. A ascite foi o dado pré-operatório mais comum (34%) seguido por encefalopatia em 31,4% dos casos.

Tabela 4 – Caracterização intra-operatória dos grupos A, B e C.

Peri operatório	**Total (n=140)**	**Grupo A (n=56)**	**Grupo B (n=60)**	**Grupo C (n=24)**	***p* valor‡**
Tempo de Cirurgia*	483,6 ± 114,0	484,1 ± 96,0	473 ± 126,5	509,1 ± 120,4	0,4
Tempo de isquemia total*	133,4 ± 53	128,7 ± 59,9	135,9 ± 51,2	137,6 ± 39,3	0,7
Tempo de isquemia fria*	96,3 ± 51,8	95,9 ± 59	98,7 ± 48,9	91,1 ± 40,2	0,8
Uso de hemácias*†	1,36 ± 0,5	1,41 ± 0,5	1,37 ± 0,5	1,25 ± 0,4	0,4
Uso de plasma fresco*†	1,61± 0,5	1,57 ± 0,5	1,65 ± 0,5	1,58 ± 0,5	0,7
Uso de plaquetas*†	1,73 ± 0,4	1,73 ± 0,4	1,75 ± 0,4	1,71 ± 0,4	0,9

*Os dados são aferidos em minutos e apresentados em médias com os respectivos desvios padrão. †Dados em porcentagem de pacientes. ‡Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

Tabela 5 - Caracterização intra-operatória dos grupos M e AM

Intra-operatório	Total (n=140)	Grupo M (n=74)	Grupo AM (n=66)	*p* valor‡
Tempo de cirurgia	483,6 ± 114	489,3 ± 127,8	477,4 ± 96,8	0,5
Tempo de isquemia total*	133,4 ± 53	133,5 ± 47,5	128,7 ± 58,5	0,3
Tempo de isquemia fria*	96,3 ± 51,8	98,6 ± 47,1	93,6 ± 56,9	0,6
Uso de concentrado de hemácias*†	1,36 ± 0,5	1,32 ± 0,5	1,41 ± 0,5	0,3
Uso de plasma fresco congelado*†	1,61 ± 0,5	1,62 ± 0,5	1,59 ± 0,5	0,7
Uso de plaquetas*†	1,74± 0,4	1,70 ± 0,5	1,77 ± 0,4	0,3
Uso de crioprecipitado*†	1,96 ± 0,2	1,97 ± 0,2	1,95 ± 0,2	0,5

*Os dados são apresentados com médias e respectivos desvios padrão. O tempo foi avaliado em minutos. †Os hemocomponentes são apresentados em média de unidades. Intervalo de confiança= 95% em todos os dados. ‡Foi utilizado o exato de Fisher.

Até o 15°PO, 40,7% dos pacientes mantiveram a ascite. Esta foi observada em apenas 2,85% dos casos no 30°PO. A necessidade de retransplante ocorreu em 12,8% dos casos (2,1% por disfunção primária do enxerto e 10,7% por trombose arterial). A distribuição entre os grupos por quantidade de veias utilizadas na reconstituição venosa resultou em: A- 40% (uma), B- 42% (duas) e C- 17% (três). Pelo uso (M) ou ausência (AM) da veia hepática média resultou em: M-52% e AM- 47%.

Alguns pacientes apresentavam hipertensão arterial, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e diabetes mellitus. A análise multivariada destas comorbidades na incidência de complicações e sobrevida nas diferentes distribuições por grupos não demonstrou significância estatística (p>0,05).

As Tabelas 6 e 7 mostram as complicações (renais, vasculares, biliares e imunológicas) no POI e o tempo médio de internação nos diferentes grupos.

Tabela 6 - Complicações no POI e média de internação em dias nos grupos A, B e C

	Total (n=140)	**Grupo A (n=56)**	**Grupo B (n=60)**	**Grupo C (n=24)**	***p* valor**[‡]
Insuficiência renal aguda	38,6%	39,3%	33,3%	50%	0,3
Hemodiálise	15%	12,5%	13,3%	25%	0,3
Trombose artéria hepática	12,9%	10,7%	15%	12,5%	0,8
Trombose portal	2,86%	1,31%	2%	0%	0,6
Bloqueio de efluxo venoso	3,6%	3,6%	1,7%	8,3%	0,3
Disfunção primária	2,1%	1,8%	0%	8,3%	0,6
Rejeição celular aguda	16,4%	14,3%	18,3%	16,7%	0,8
Complicações biliares[†]	29,3%	37,5%	23,3%	25%	0,2
Anastomose biliar	22,9%	16,8%	18,3%	25%	0,5
Infecção	38,6%	46,4%	28,3%	45,8%	0,9
Retransplante	7,1%	8,9%	6,7%	4,2%	0,7
Reoperação	18,9%	26,8%	18,3%	20,8%	0,5
Internação em UTI*	6,2 ± 13	8,4 ± 20	4,8 ± 6	4,7 ± 4	0,5
Internação hospitalar*	29,0 ± 28	32,6 ± 36	26,4 ± 20	27,1 ± 22	0,3

Nota: Os dados são apresentados em porcentagem média de pacientes por grupos *Os dados são apresentados em dias com os respectivos desvios padrão. [†]Fístula e/ou estenose da anastomose, fístula de área cruenta e papilite. [‡]Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

Tabela 7 - Complicações no POI e média de internação em dias nos grupos M e AM

	Total (n=140)	**Grupo M (n=74)**	**Grupo AM (n=66)**	***p* valor**[‡]
Insuficiência renal aguda	38,6%	36,5%	40,9%	0,4
Hemodiálise	15%	14,9%	15,2%	0,6
Trombose artéria hepática	12,9%	16,2%	9,1%	0,2
Trombose portal	2,86%	4,47%	1,36%	0,4
Bloqueio de efluxo venoso	3,6%	2,73%	4,5%	0,4
Disfunção primária	2,1%	1,5%	2,7%	0,5
Rejeição celular aguda	16,4%	16,2%	16,7%	0,6
Complicações biliares[†]	29,3%	36,4%	36,0%	0,2
Anastomose biliar[††]	22,9%	23%	15,8%	0,3
Infecção	38,6%	31,1%	47,0%	0,04
Retransplante	7,1%	7,6%	6,8%	0,8
Reoperação	18,9%	25,8%	22,1%	0,2
Internação em UTI*	6,2 ± 13	4,5 ± 5	8,1 ± 18	0,1
Internação hospitalar*	29,0 ± 28	26,4 ± 20,6	31,9 ±33	0,1

Nota: Os dados são apresentados em porcentagem média de pacientes por grupos. *Os dados são apresentados em dias com os respectivos desvios padrão. [†]Fístula e/ou estenose da anastomose, fístula de área cruenta e papilite. [††]Fístula e/ou estenose da anastomose biliar. [‡]Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

Tabela 8 - Complicações e internação média por quantidade de veias que drenam o ELD após exclusão do grupo C (A- uma veia e B- duas veias)

	Total (n=116)	Grupo A (n=56)	Grupo B (n=60)	*p* valor‡
Insuficiência renal aguda	36,2%	33,9%	38,6%	0,4
Hemodiálise	12,9%	12,3%	13,6%	0,5
Trombose artéria hepática	12,9%	10,5%	15,3%	0,3
Trombose portal	1,6%	2,6%	0%	0,3
Bloqueio de efluxo venoso	2,6%	3,5%	1,7%	0,5
Disfunção primária	0,9%	1,8%	0%	0,5
Rejeição celular aguda	15,1%	18,4%	10%	0,2
Complicações biliares†	30,2%	38,6%	22%	0,4
Anastomose biliar††	22,4%	26,8%	18,3%	0,2
Infecção	37,1%	47,4%	27,1%	0,03
Retransplante	7,8%	6,8%	8,8%	0,5
Reoperação	22,4%	26,8%	18,3%	0,2
Internação em UTI*	6,5 ± 14,7	8,3 ± 20	4,9 ± 6,1	0,2
Internação hospitalar*	29,4 ± 29,1	32,2 ± 36,3	26,7 ± 19,9	0,3

Nota: Os dados são apresentados em porcentagem média de pacientes por grupos. *Os dados são apresentados em dias com os respectivos desvios padrão. †Fístula e/ou estenose da anastomose, fístula de área cruenta e papilite. ††Fístula e/ou estenose da anastomose biliar. ‡Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

As Figuras 7 e 8 ilustram as complicações biliares apresentadas no POI entre os grupos estudados.

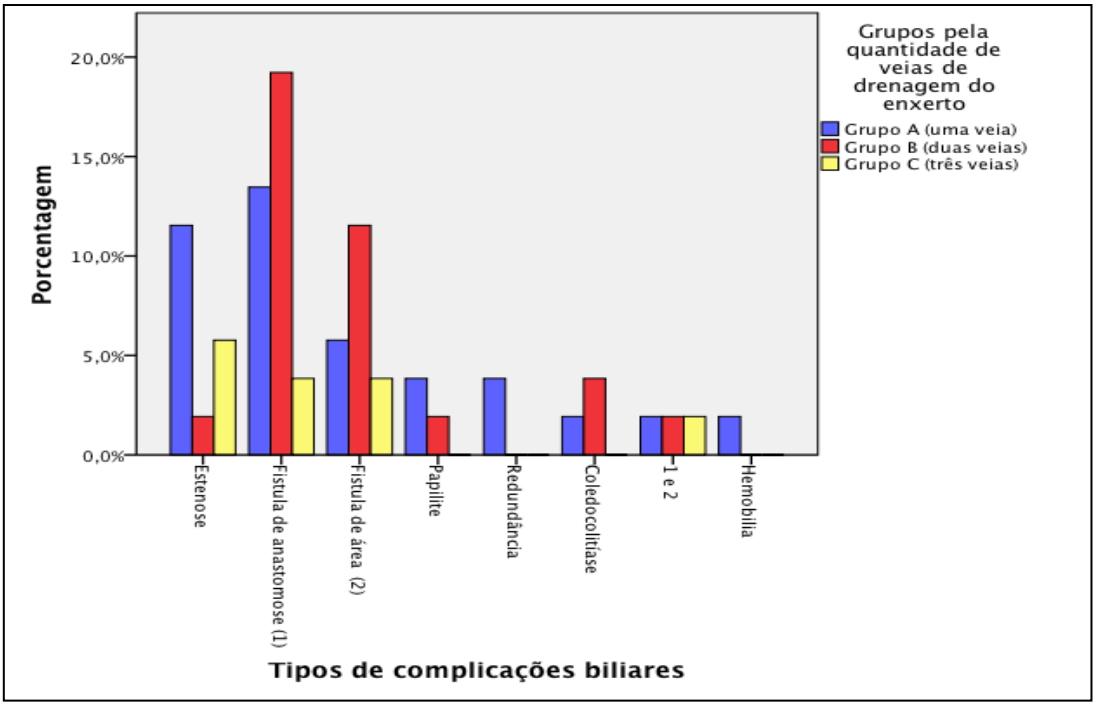


Figura 7 - Complicações biliares no POI por grupos distribuídos pela quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa.

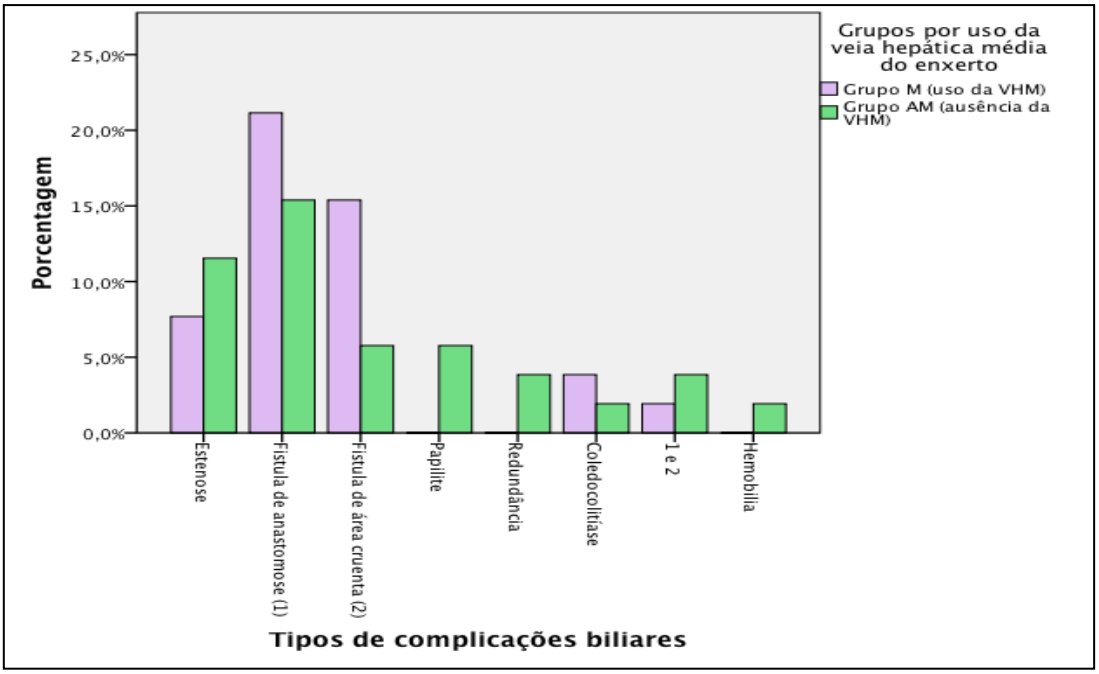


Figura 8 – Complicações biliares no POI por grupos distribuídos pelo uso da veia hepática média do enxerto na reconstituição venosa.

As reoperações no POI por grupos ocorreram em 18,9% dos pacientes: A=26,8% B=18,3% C=20,8% *p*=0,5, M=25,8% AM=22,1% *p*=0,2. As Figuras 9 e 10 ilustram suas principais causas.

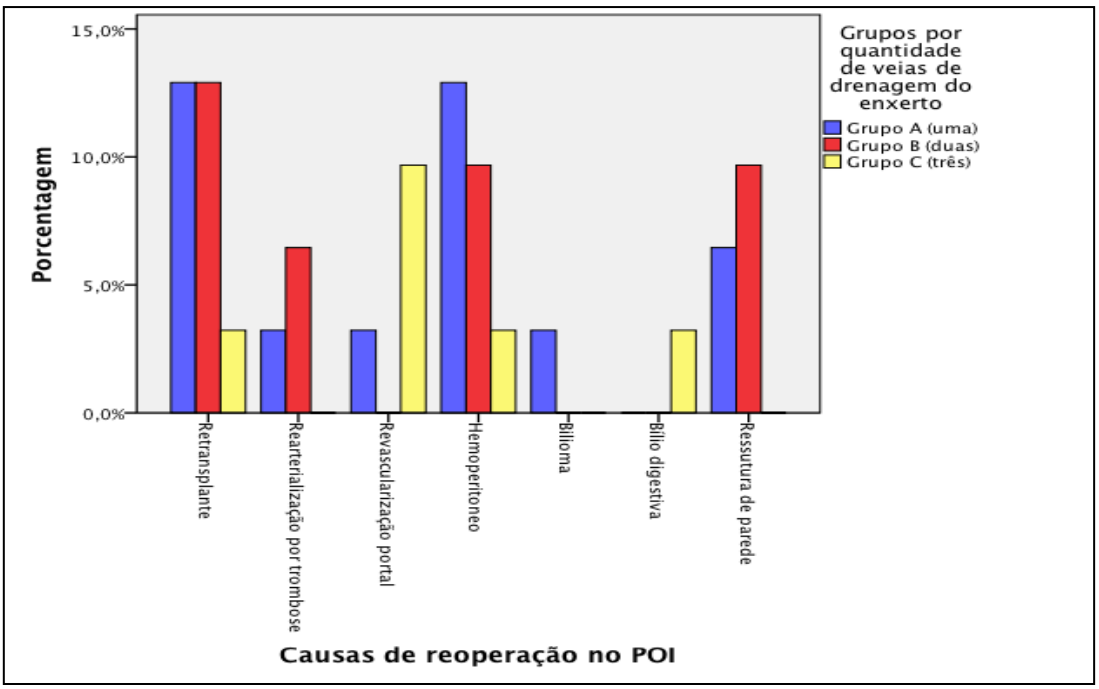


Figura 9 – Causas de reoperação no POI por grupos distribuídos pela quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa.

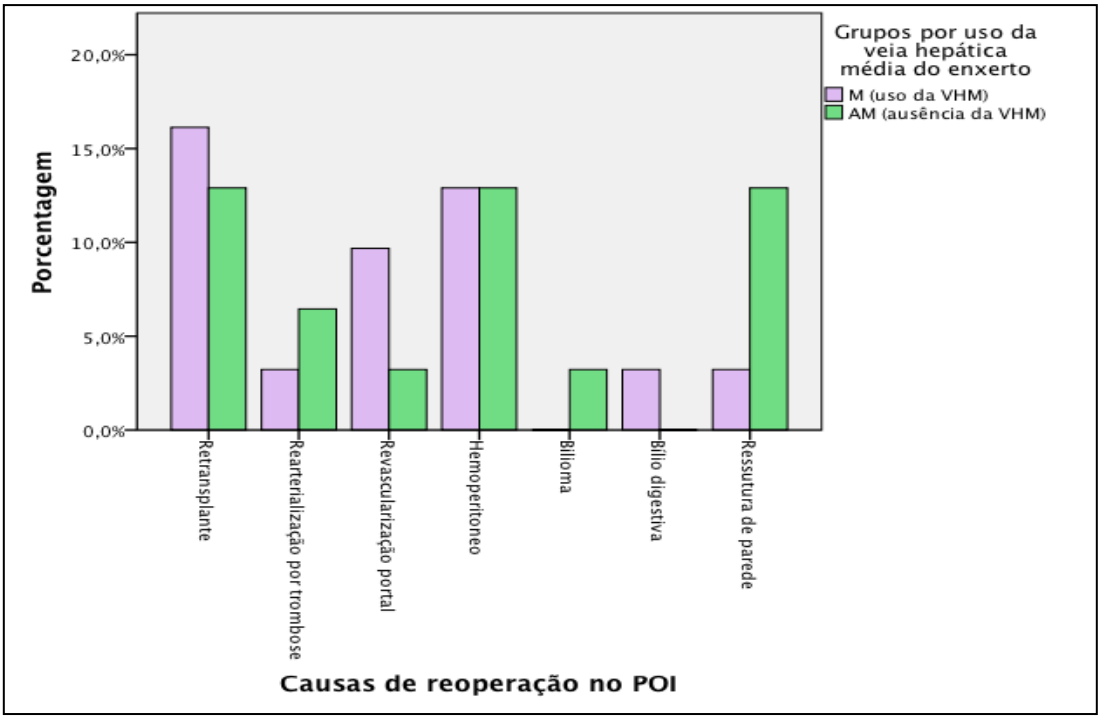


Figura 10 - Causas de reoperação no POI por grupos distribuídos pelo uso da veia hepática média do enxerto na reconstituição venosa.

A maioria das complicações, com exceção das infecciosas, não apresenta diferenças significativas (*p*>0,05%) nos diferentes grupos em todas as distribuições estudadas. As complicações infecciosas ocorreram em 38,6% dos casos no POI e foram mais frequentes no grupo de pacientes em cuja reconstituição venosa não se utilizou a VHM do enxerto. O uso da VHM do enxerto demonstrou 16,1% menos infecções no POI (M=31,1% AM=47% *p*=0,04). Na distribuição pela quantidade de veias do enxerto, inicialmente, não foi encontrada diferença significante no aparecimento de infecções no POI entre os grupos (A=46,4% B=28,3% C=45,8% *p*=0,9). Contudo, após a exclusão do menor grupo de pacientes, desta última distribuição, de um total de 116 pacientes, 37,1% tiveram infecção. O grupo de pacientes que utilizou duas veias do enxerto na reconstituição da drenagem venosa obteve a significante diferença de 20,3% menos infecções que o grupo de pacientes que utilizou apenas uma veia do enxerto em sua drenagem (A= 47,4% B=37,1% *p*=0,04.

As Figuras 11 e 12 ilustram o sítio de infecções por grupos estudados.

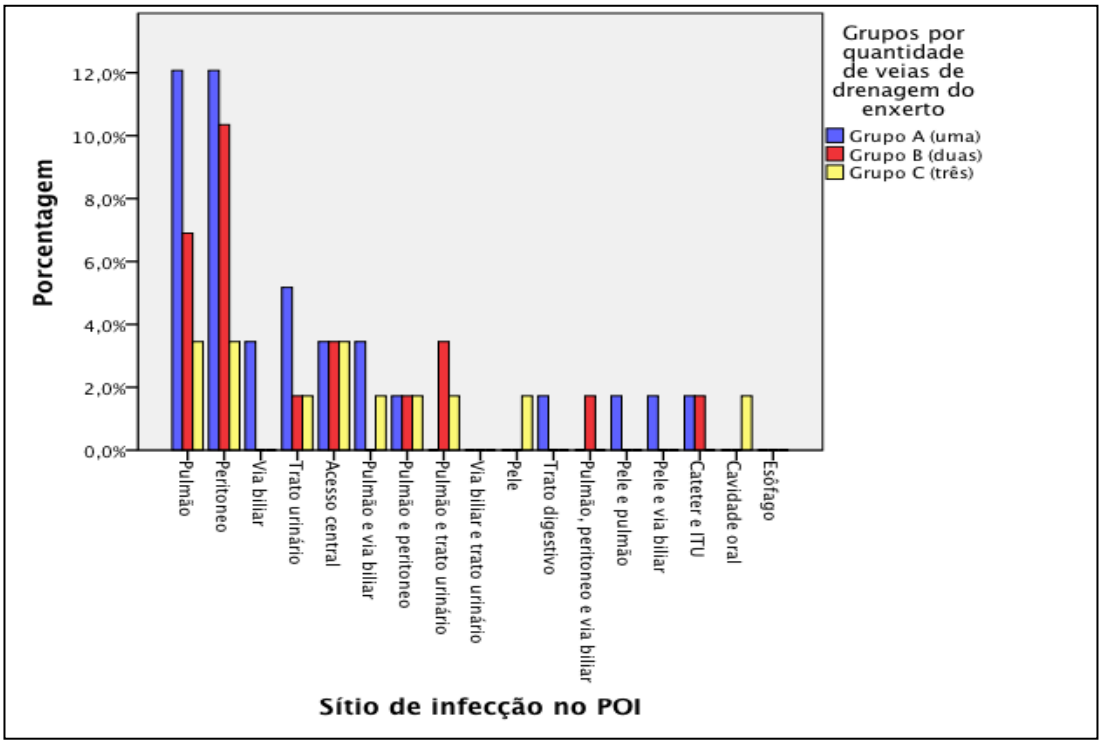


Figura 11 - Sítio de infecções no POI em porcentagem do total de pacientes, por grupos distribuídos de acordo com a quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição da drenagem venosa.

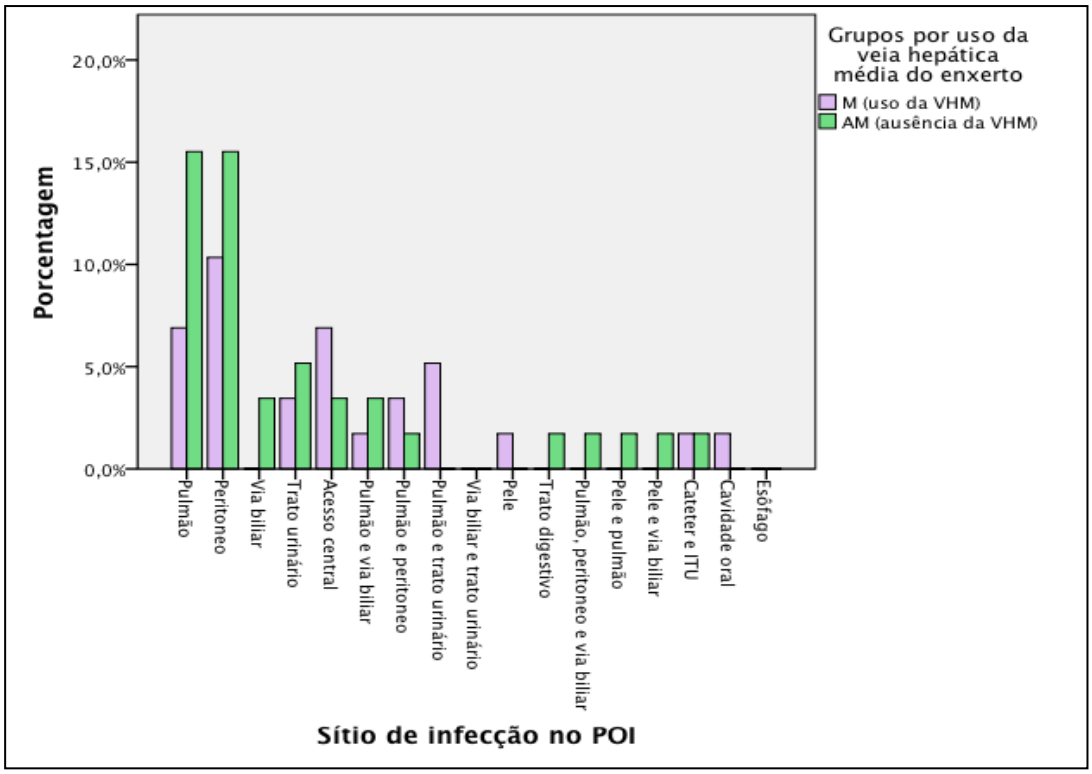


Figura 12 - Sítio de infecções no POI por grupos distribuídos pelo uso da veia média do enxerto na reconstituição da drenagem venosa.

A sobrevida dos pacientes nas diferentes distribuições de grupos é mostrada nas Tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9 – Sobrevida em faixa nos grupos A, B e C

Sobrevida	Total (n=140)	Grupo A (n=56)	Grupo B (n=60)	Grupo C (n=24)	*p* valor‡
≥ 30 dias	96,4%	94,6%	100%	91,7%	0,1
≥ 1 ano	86,4%	80,4%	93,3%	83,3%	0,1
≥ 5 anos	82,9%	80,4%	90%	70,8%	0,1
≥ 8 anos	78,6%	71,4%	90%	66,7%	0,01
≥ 10 anos*	67,3%	48,1%	85,4%	56,5%	0,0001

Dados apresentados em porcentagem de pacientes. *Dados corrigidos com exclusão de 6 pacientes vivos que não atingiram 10 anos de transplante. ‡Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

Tabela 10 – Sobrevida em faixa nos grupos M (uso da VHM do ELD) e AM (sem VHM no ELD)

Sobrevida	Total (n=140)	Grupo M (n=74)	Grupo AM (n=66)	*p* valor‡
≥30 dias	96,4%	97%	95,9%	0,7
≥1 ano	86,4%	89,2%	83,3%	0,2
≥ 5 anos	82,9%	85,1%	80,3%	0,3
≥ 8 anos	78,6%	83,8%	72,7%	0,1
≥ 10 anos*	67,3%	85,4%	55,2%	0,001

Dados apresentados em porcentagem de pacientes. *Dados corrigidos com exclusão de 6 pacientes vivos que não atingiram 10 anos de transplante. ‡Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

Tabela 11 – Sobrevida em faixa por quantidade de veias que drenam o ELD após exclusão do grupo C (A- uma veia, B-duas veias)

Sobrevida	Total (n=116)	Grupo A (n=56)	Grupo B (n=60)	*p* valor‡
≥30 dias	96,4%	94,7%	100%	0,1
≥1 ano	87,1%	78,9%	94,9%	0,01
≥ 5 anos	85,3%	78,9%	91,5%	0,04
≥ 8 anos	79,8%	67,3%	91,2%	0,02
≥ 10 anos*	67,3%	47,2%	86%	0,01

Dados apresentados em porcentagem de pacientes. *Dados corrigidos com exclusão de 6 pacientes vivos que não atingiram 10 anos de transplante. ‡Foram utilizados os testes Exato de Fisher e Chi-quadrado de Pearson.

O grupo de pacientes que utilizou duas veias do enxerto na reconstituição da drenagem (B) alcançou maiores sobrevidas em 8 e 10 anos. Após a exclusão do grupo C, a sobrevida do grupo B passa a ser significativamente maior, acima de 1, 5, 8 e 10 anos ($p<0,05$).

O uso da VHM do enxerto também alcançou um aumento significativo da sobrevida acima de 10 anos (30,4%). As diferenças de sobrevidas dos enxertos em dias entre os grupos não obtiveram significância estatística em nenhuma das distribuições estudadas. As curvas de sobrevida dos pacientes e enxertos nas diferentes distribuições estudadas são mostradas nos apêndices K, L, M, N, O e P (Figuras 13 a 18).

Os doadores permaneceram internados por 5,8 dias em média. Encefalopatia leve nos primeiros 2 dias do POI foi a complicação mais comum entre os doadores, sendo tratada com manobras clínicas e solucionada em 100% dos casos. Dois doadores apresentaram infecção de ferida operatória solucionada com terapia antimicrobiana oral. Dois doadores apresentaram trombose venosa profunda, um deles necessitou do uso de filtro de veia cava, ambos tratados e curados com uso de anticoagulantes. Um doador apresentou pancreatite e um necessitou ser reoperado por sangramento. Não houve óbito entre os doadores.

Nos raros casos em que a esteatose foi encontrada no resultado da biópsia pós-reperfusão (6,4%), estava presente no grau I (esteatose leve), o pior resultado deste exame revelou discreta lesão isquêmica (*harvesting* I).

Apesar de não se ter demonstrado nos resultados a influência do uso de lentes de ampliação microscópica na incidência de trombose arterial foi avaliada entre os grupos. Contudo o índice de significância estatística não foi alcançado ($p>0,05$).

A análise multivariada representada na Tabela 12 mostra que o tempo de internação e o uso de crioprecipitados influenciaram na sobrevida dos pacientes estudados ($p<0,05$). Os óbitos no POI ocorreram por DPE, choque séptico e, em 3 casos, por arritmias.

Tabela 12 - Análise multivariada da sobrevida dos pacientes

Variável	*Odds Ratio*	IC 95%*	*p*
Dias de Internação	1,031	1,010 – 1,053	0,01
Tempo de Cirurgia	1,004	1,000 – 1,007	0,1
Diálise	2,872	0,889 – 9,277	0,1
Reoperação	1,065	0,396 – 2,862	0,9
Crioprecipitado	25,421	1,676 – 385,615	0,02
Conduto Arterial	0,354	0,088 – 1,422	0,1

Nota: Dados apresentados em média do total de pacientes estudados. *****Intervalo de confiança (IC) de 95%.

As demais avaliações de complicações e análise multivariada das comorbidades e sua influencia na incidência de complicações e sobrevida dos pacientes, em todas as distribuições não identificaram significância estatística e, portanto, seus resultados não foram divulgados neste trabalho.

4 DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

Os critérios editoriais das principais revistas médicas sugerem que o capítulo Discussão seja voltado à análise sucinta dos resultados obtidos comparando-os com os dados da literatura. Apesar dessa tendência, nesta tese, entendeu-se como conveniente ampliar este capítulo e relatar a história do desenvolvimento do transplante de fígado *intervivos* e sua atual situação no Brasil. Os fatos a seguir relatam a participação brasileira no desenvolvimento desta modalidade de transplantes e a compreensão da importância de estudos nessa área.

4.1 História do transplante *intervivos*

Em 1985, Dr. Sergio Mies, após treinamento em transplantes hepáticos, na Universidade de Pittsburgh, participou da retomada do primeiro programa brasileiro de transplantes de fígado. Ele e o Professor Silvano Raia, realizaram o primeiro transplante hepático brasileiro com sobrevida superior a um ano no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A receptora foi uma paciente de 20 anos, portadora de hepatoblastoma que faleceu 13 meses depois devido à recidiva tumoral. Nos anos seguintes, a Unidade de Fígado passou a realizar 4 a 6 transplantes por ano.[52]

Dr. Sergio Mies era supervisor da enfermaria de Clínica Cirúrgica, Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado, do HCFMUSP, e foi responsável por numerosas pesquisas sobre transplantes hepáticos em animais e cadáveres humanos. O grande volume de hepatectomias realizadas pela equipe contrastava com o óbito frequente de crianças na fila de espera para transplante hepático. A deficiência de enxertos infantis era deveras elevada. O interesse na área de transplantes favoreceu a

idealização da retirada de parte do fígado de um adulto, hígido e o implante deste em substituição ao fígado doente de uma criança.

A segmentectomia lateral esquerda (retirada de segmentos II e III do fígado) em um adulto, seguida de implante do segmento retirado, em uma criança, foi idealizada e amplamente discutida entre todos os membros da equipe.

Em dezembro de 1988, a equipe agora denominada Unidade de Fígado, chefiada pelo Prof. Dr. Silvano Raia, deixou sua marca na história do transplante mundial. Dr. José Roberto Neri, Dr. Sergio Mies e Prof. Silvano Raia realizaram o primeiro transplante de fígado *intervivos* do mundo numa menina de 6 anos e meio, portadora de atresia de vias biliares. A paciente faleceu 6 dias após o procedimento por complicações em sessão de hemodiálise e a técnica não foi publicada. A primeira publicação sobre o tema foi realizada por Broelsch e cols. em 1988 (que colocou sob forma de possibilidade), entretanto, o primeiro procedimento deste tipo foi realizado no Brasil.[52,53] O segundo Transplante *intervivos* brasileiro foi realizado alguns meses depois e publicado na Lancet em 1989.[1] O receptor sofria de fibrose hepática e doença de Caroli vindo a falecer 4 meses após o procedimento.

Em 1990, Dr. Strong, cirurgião australiano, realizou o primeiro transplante *intervivos* sem óbito no primeiro ano.[54] A partir de então, o transplante de fígado *intervivos* (TXi) tornou-se uma modalidade viável e passou a ser amplamente difundido.

A técnica do TXi pediátrico foi aprimorada por Broelsch e provou reduzir significativamente a mortalidade infantil na fila de espera.[55] O transplante *intervivos* pediátrico cresceu rapidamente na Ásia onde a captação de enxertos de doador falecido era praticamente inexistente. Como havia mais adultos que crianças com doença hepática terminal e as crenças religiosas dificultaram o uso de enxertos de doador falecido, o transplante *intervivos* rapidamente se expandiu a adultos nos países asiáticos.

No Japão, Dr. Nagashue e sua equipe realizaram o primeiro *intervivos* entre adultos e crianças em 1989. O receptor faleceu após 285 dias de rejeição e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.[56] Dr. Ozawa e equipe

realizaram o primeiro com sobrevida maior que 1 ano no Japão.[57] Após quatro casos de trombose arterial, seu grupo estabeleceu o uso rotineiro de lentes de aumento microscópicas (microcirurgia) durante a confecção da anastomose arterial, o que os levou a melhores resultados, contribuindo com o aprimoramento técnico do TXi.[58]

Diversos centros asiáticos iniciaram o programa de transplante *intervivos* entre adultos e crianças, em sua maioria, usando os segmentos II e III como enxerto. Até 2002, 509 procedimentos deste tipo haviam sido realizados e a Universidade de Kyoto, no Japão, possuía a maior casuística.[59] Numa destas cirurgias, ainda em 1993, o grupo do Dr. Yamaoka realizou um transplante *intervivos* infantil com emprego não planejado de enxerto de lobo direito. O doador teve a indicação da hepatectomia esquerda substituída por hepatectomia direita porque a anatomia da artéria hepática esquerda foi considerada desfavorável. Pela primeira vez, se utilizara um enxerto de lobo direito.[60]

A primeira tentativa em adultos ocorreu em 1991 com uso de enxerto de lobo esquerdo, pela equipe de Dr. Haberal, porém o procedimento não obteve êxito.[61]

Em 1993, Makuuchi e sua equipe, na Universidade de Shinsu, Japão, realizaram o primeiro transplante *intervivos* entre adultos empregando enxerto de lobo esquerdo que obteve êxito.[62] A receptora de 53 anos, portadora de cirrose biliar primária, recebeu o enxerto do seu filho.

Apesar dos favoráveis resultados iniciais, o TXi entre adultos empregando enxerto de lobo esquerdo não evoluiu, devido à limitação imposta pelo volume do enxerto. Esta técnica exige que o doador seja mais pesado que o receptor, pois o volume hepático doado é pequeno e, muitas vezes, insuficiente ao funcionamento adequado do enxerto. Na Ásia, a principal causa de cirrose hepática é hepatite B, mais prevalente em homens. Na maioria das ocasiões, as esposas se candidatam a doar o enxerto aos seus maridos, entretanto, a desproporção de massa corporal tornavam seus enxertos insuficientes e o procedimento não era realizado.

O primeiro transplante *intervivos* de fígado com doação de enxerto de lobo direito entre adultos (TXiLD) realizado em Hong Kong, ocorreu em 1996, o receptor apresentava hepatite fulminante por doença de Wilson. O enxerto foi captado com a VHM, receptor e doador não apresentaram intercorrências.[63,64] Na década de 90, o transplante com doador vivo teve ampla utilização neste país, especialmente em casos de urgência, haja vista que, assim como nos demais países asiáticos, aspectos culturais e religiosos desencorajam a doação entre os doadores falecidos.[4-7] Nos Estados Unidos, a primeira hepatectomia para retirada de enxerto de lobo direito ocorreu em 1997.[44] Neste mesmo país, o primeiro transplante *intervivos* com uso de enxerto de lobo direito bem-sucedido foi reportado pela equipe do Dr. Wachs em 1998.[65]

Nos anos seguintes, os bons resultados e a deficiência de enxertos, estimularam o aumento expressivo do TXiLD, principalmente em países orientais.

4.2 Situação do transplante *intervivos* no Brasil

A avaliação do processo evolutivo dos transplantes permite reconhecer que, apesar das numerosas tentativas de ordenação na alocação e priorização dos casos de maior gravidade, não se atingiu ainda um modelo que garanta uma distribuição realmente justa, pois a mortalidade na lista de espera continua elevada.

O aumento da demanda e a reduzida disponibilidade de órgãos passou a ser o principal entrave na realização dos transplantes. Nem mesmo técnicas como o S*plit liver* (fígado bipartido compartilhado entre dois receptores), uso de fígados “marginais” (enxertos de qualidade limítrofe) e o transplante dominó, sequencial ou repique (no qual se utilizam fígados de portadores de polineuropatia amiloidótica familiar) foram suficientes para evitar a deficiência de enxertos. Neste cenário, o TXiLD destaca-se como a

alternativa terapêutica capaz de solucionar o problema da escassez universal de órgãos.

Em 1999, a elevada mortalidade em lista de espera e o aumento da demanda de transplantes motivaram o uso da modalidade *intervivos* entre adultos no Brasil. Esta técnica oferece o benefício de contemplar pacientes "marginalizados" pelo sistema de alocação de enxertos vigente neste país (sistema MELD*). O MELD mínimo para inscrição em lista de transplantes, segundo atualização legal em portaria ministerial brasileira de 2009 é 11, com exceção do estado de São Paulo, onde o MELD mínimo permanece em 15.[66]

Numerosos pacientes acometidos de encefalopatia de repetição e ascite de difícil controle são socialmente improdutivos mas, no entanto, não alcançam *score* de MELD suficiente para inscrição. O TXiLD é uma ótima alternativa para estes pacientes. Sua principal indicação está no uso em pacientes de gravidade intermediária. Deve-se considerar que pacientes de elevada gravidade apresentam prioridade na disponibilidade de enxertos. Submeter um doador saudável aos riscos de uma hepatectomia em prol de um receptor com mortalidade elevada ou cuja doença hepática não oferece importante limitação social faz do TXiLD uma escolha equivocada.

No hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo, a Unidade de Fígado realizou cerca de 150 transplantes *intervivos* de fígado, a maioria em pacientes do SUS, sem mortalidade entre os doadores, cujo tempo médio de internação foi 3,8 dias. Inclusive, nesta casuística, encontram-se os doadores dos pacientes estudados neste trabalho. Na época, era a equipe que mais aplicava a técnica do TXiLD entre adultos em território brasileiro, chegando a realizar, cerca de um procedimento semanal. Entre preparativos e cirurgia duas salas cirúrgicas são necessárias por praticamente um dia inteiro. Desta forma, o procedimento só não ocorria na indisponibilidade do centro cirúrgico.

As dificuldades técnicas inerentes a esta modalidade de transplantes e, principalmente, os temerários desfechos negativos nos doadores, como alguns publicados no Brasil e em outros países, reduziram o interesse de outras equipes pelo TXiLD entre adultos no Brasil.

Em publicação da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), em 2012 o Brasil atingiu o segundo lugar em números absolutos de transplantes hepáticos (1.712), estando atrás dos Estados Unidos da América (5.131) e à frente da Coreia do Sul, França e Espanha (1.244, 1.170 e 1.084, respectivamente). Apesar do aumento de potenciais doadores, a demanda de transplantes cresceu em maior velocidade e foi estimada em 4.769 transplantes anuais no Brasil. A recusa familiar também cresceu. Foram notificados 1.539 casos de recusa em 2006 e 2.622 casos em 2013.[67]

Em outro levantamento publicado na revista da ABTO, em 2013, a quantidade de transplantes de fígado em doadores vivos vem caindo anualmente.[67] Em 2003 foram realizados 178 procedimentos, em 2008 122, em 2012 117 e em 2013 apenas 60 até o início do segundo semestre. Este levantamento mostra que apenas São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná realizam o transplante de fígado *intervivos*. Sem dúvidas, São Paulo é o estado que mais transplanta. Ainda assim, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo tem apenas 1.023 transplantes de fígado *intervivos* cadastrados desde o início do programa (incluindo adultos e crianças).

No primeiro trimestre de 2013 foram realizados 844 transplantes de fígado no território brasileiro, 5,6% mais que o mesmo período do ano anterior. Destes apenas 0,07% foram de doadores vivos, uma minoria entre adultos.[68] No primeiro semestre de 2014, a realização do *intervivos* caiu em 1,6% e a meta de 20 transplantes por milhão da população ficou ainda mais distante.[69]

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos e Tecidos (ABTO) em 2014 a taxa de notificação de potenciais doadores foi 49 por milhão da população (pmp) com previsão de aumento de 10% em 2015 (53, 5 pmp). A taxa de efetivação da doação estagnou em 29%, enquanto que a esperada é de 32% para efetivação de 17 doações pmp neste mesmo ano.[68]

A elevada taxa de recusa familiar (44%) persiste como o principal obstáculo para a efetivação da doação na maioria dos estados brasileiros. Além disto em alguns persiste a dificuldade na realização dos testes para o diagnóstico de condições clínicas, infecções e morte encefálica. No primeiro semestre de 2015, 15 estados obtiveram uma taxa de doadores efetivos inferior à metade da média brasileira (<6,8 pmp). Em nove deles a taxa foi <3 pmp.[70]

A quantidade de transplantes hepáticos caiu 4,8% com queda similar nos transplantes com doador vivo (4,0%) e falecido (4,8%). A taxa obtida de 8,2 pmp está 18% aquém da esperada de 10 pmp para 2015. Apenas o Distrito federal e Ceará obtiveram taxa igual ou superior a 20 transplantes hepáticos pmp. Dos 13 estados e 56 centros transplantadores atuantes no território nacional, São Paulo e Rio de Janeiro apresentaram a maior quantidade de transplantes de fígado em números absolutos, ultrapassando 300 e 100 transplantes respectivamente entre janeiro e junho de 2015. Do total de 1.670 transplantes hepáticos realizados em território nacional apenas 144 (8,6%) foram de doador vivo, incluindo adultos e crianças.[70]

A insuficiência do sistema de captação no suporte à demanda de enxertos no território Brasileiro é notória.

Na situação atual, o TXiLD entre adultos é uma opção viável à redução das morbidade e mortalidade dos pacientes inscritos em lista de espera para transplante hepático no Brasil.

4.3 O método

A insuficiência de enxertos e a ineficácia da terapêutica clínica tornam o transplante *intervivos* de fígado uma ótima alternativa para hepatopatas sintomáticos, com MELD insuficiente para inscrição em lista de espera de transplantes no Brasil. Estes pacientes possuem características clínicas e anatômicas que os tornam singulares. Suas particularidades e os diversos tratamentos pré, intra e pós-operatórios fazem da análise das complicações e sobrevida pós-transplante um verdadeiro desafio.

Numerosos centros mundiais realizam transplantes com doadores vivos. A seleção criteriosa, os cuidados com o doador, o volume e a adequada drenagem venosa do enxerto são determinantes no sucesso desta modalidade de transplante hepático. As dificuldades inerentes à escolha do doador devem ser previstas e solucionadas antecipadamente.

Todos os doadores dos enxertos, dos participantes deste estudo, foram minuciosamente selecionados dentro de critérios pré-estabelecidos já descritos anteriormente. A seleção criteriosa dos doadores favoreceu os bons resultados de sobrevida apresentados pelos pacientes estudados. Como citado preferiram-se doadores de massa corpórea superior à do receptor. Estudos recentes sugerem que a massa corpórea do receptor e o volume do enxerto são fatores preponderantes na taxa de regeneração e volume final do enxerto nos primeiros 3 meses de TX-LD.[71] A escolha por doadores jovens também contribuiu com os resultados. Em estudo asiático, realizado com 427 pacientes a idade do doador superior a 44 anos está relacionada a menor sobrevida do enxerto.[72]

O achado de esteatose leve encontrado na biópsia pós reperfusão de uma minoria dos enxertos estudados justifica-se, pois alguns pacientes chegaram a perder 30 Kg para serem selecionados como doadores.

Durante a cirurgia de captação do enxerto, alguns grupos optam por pinçar intermitentemente o fluxo portal durante a hepatectomia direita no doador. Esta manobra reduz a perda sanguínea durante a secção do parênquima, é segura em doadores com função hepática preservada, porém aumenta a lesão de isquemia/reperfusão.[73-74] Na casuística estudada foi realizado apenas a oclusão vascular temporária, por poucos minutos, mantendo quase todo o tempo a perfusão dos enxertos durante a hepatectomia do doador. A secção anatômica, associada à ligadura de ramos vasculares comunicantes entre os lobos, permitiu ausência de sangramentos importantes nas áreas cruentas do enxerto e do lobo esquerdo remanescente.

O curto período de isquemia fria, característico desta modalidade de transplantes, corroborou para a boa qualidade dos enxertos. As adequadas razões peso do enxerto/peso do receptor foram compatíveis com um menor risco de desenvolvimento de *Small-for-size syndrome*.[72] O peso de alguns enxertos, inclusive, foram similares ao peso de alguns fígados explantados. A seleção rotineira de doadores mais pesados que os receptores favoreceu esta relação. Como citado nenhum dos pacientes estudados apresentou *small-for-size syndrome*.

A *small-for-size syndrome* é uma complicação temida no transplante de fígado *intervivos*. É a ocorrência mais comum em fígados pequenos, mas ocorre do desequilíbrio entre a qualidade do enxerto, a relação entre o peso do enxerto e o peso do receptor, o fluxo portal e a correta drenagem venosa do enxerto. A síndrome é suspeitada quando um enxerto geralmente de volume pequeno apresenta sinais precoces de falência. O paciente passa a apresentar ascite volumosa, ascite e encefalopatia~~s~~ de difícil controle e distúrbios da coagulação.[75]

Além da escolha adequada do doador, a confecção minuciosa das anastomoses venosas e a adequada drenagem venosa do enxerto são fundamentais para o alcance de um desfecho favorável.

A drenagem venosa ineficaz predispõe à inversão do fluxo portal, congestão, piora do sangramento na área cruenta, isquemia, necrose, atrofia hepatocitária, inflamação perilobular, risco de disfunção primária e dificuldade de regeneração do enxerto.[25] A congestão venosa no TX-LD também pode elevar a recorrência do carcinoma hepatocelular (HCC) e redução da sobrevida.[76]

A escolha da análise dos pacientes pelo uso ou não da VHM do enxerto foi motivada pela situação anatômica da VHM e a contradição sobre a captação desta no ExLD ou permanência dessa no fígado remanescente do doador. Conforme citado anteriormente, a VHM não pertence a nenhum dos lobos hepáticos pois drena sangue dos dois lobos. Tem importante participação na drenagem do lobo hepático direito, porém sua captação com

o enxerto impõe riscos ao doador.[29-33] Grandes centros transplantadores asiáticos captam, rotineiramente, a VHM com ExLD.

Nos pacientes estudados a sobrevida foi favorecida no grupo com uso de duas veias do enxerto em sua reconstituição (Grupo B) o que ficou ainda mais evidente após a exclusão do menor grupo (Grupo C). O uso da VHM do enxerto também alcançou melhor sobrevida que sua ausência, como citado anteriormente. Desta forma, não se pode afastar a hipótese que a melhor sobrevida poderia ser alcançada no uso de duas veias de drenagem do ExLD na sua reconstituição, quando uma delas for a VHM.

4.4 O resultado

A ausência de diferenças significativas entre os grupos na relação peso do enxerto/peso corpóreo dos receptores, tempos operatórios totais, de isquemia total, de isquemia quente, uso de sangue, plasma e plaquetas, nas diferentes distribuições, sugere que os grupos são estatisticamente comparáveis.

A VHM participa expressivamente da drenagem venosa do ExLD.[31,32] Centros transplantadores orientais, que alcançam mais de 75% de sobrevida em 5 anos dos pacientes adultos transplantados *intervivos,* utilizam a VHM do enxerto rotineiramente na sua reconstituição venosa.[57] O resultado encontrado neste estudo, de que o uso da VHM apresenta significativamente menos complicações infecciosas no POI e maior sobrevida de 10 anos, é compatível com resultados apresentados nestes grandes centros.

As razões encontradas entre os pesos dos enxertos e os pesos dos receptores nas diferentes distribuições por grupos demonstraram enxertos volumosos (peso do enxerto/peso do receptor >1,2%). A preferência por doadores de massa corporal maiores que seus respectivos receptores contribuíram com este achado. Em estudo de coorte realizado recentemente, demonstrou-se que massa corpórea elevada de doadores e receptores além de maiores pesos do enxerto e do fígado explantado são fatores preditores

de maior taxa de crescimento do enxerto no receptor e do fígado remanescente no doador, nos primeiros 3 meses após o transplante.[71]

Observa-se que 38,6% dos pacientes estudados apresentaram IRA no POI e 15% necessitaram de tratamento com hemodiálise. Contudo, não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência destas complicações entre os grupos estudados.

Atualmente, uso intra-operatório de hemodiálise é factível, seguro, e permite melhor controle da acidose e da hipercalemia ocorridas durante o pinçamento vascular e reperfusão do enxerto.[77]

A ocorrência de infecções no POI diferiu entre os grupos nas diferentes distribuições analisadas. O grupo que fez uso de duas veias de drenagem do enxerto (grupo B), na análise após a exclusão do grupo C, e o grupo que fez uso da VHM do ExLD se beneficiaram, apresentando significativamente menor incidência de infecções no POI. Observa-se que estes grupos apresentaram menor tempo de internação hospitalar, internação em UTI, insuficiência renal aguda e necessidade de HD que os demais em suas respectivas distribuições (apesar de não haver sido encontrada diferença estatisticamente significante nas análises destes dados). Estes fatores elevam os riscos do aparecimento de infecções pós-operatórias, em especial, nos pacientes imunossuprimidos.

O uso de lentes microscópicas durante a anastomose arterial no TXiLD não influenciou na incidência de trombose arterial nos pacientes estudados ($p>0,05$). Em estudo recente, um grupo de cientistas europeus após estudar 102 episódios de trombose arterial no TXiLD, publicou que episódios prévios de trombose arterial, quantidade de anastomoses arteriais e baixo peso do doador são fatores de risco independentes para a ocorrência de trombose arterial.[78]

A incidência de complicações biliares (37,1%) é compatível com resultados de grandes centros transplantadores no período em que estes pacientes foram estudados. Ressalta-se que, neste dado, incluem-se não apenas as complicações da anastomose biliar, mas fístulas de área cruenta, coledocolitíase, hemobilia e redundância da via biliar principal. A cirurgia do

TXiLD, por si só, já é considerada fator de risco para a ocorrência de lesões biliares por muitos cirurgiões. Em uma metanálise com 19 estudos com um total de 5450 pacientes, a incidência de lesões biliares, complicações vasculares e retransplante é significativamente maior no TXiLD do que no transplante com emprego de enxerto de doador falecido, mesmo em centros de referência.[79]

Na distribuição pela quantidade de veias do ExLD utilizadas na reconstituição do enxerto, o uso de duas veias (Grupo B) alcançou níveis de sobrevida dos pacientes acima de 8 anos, significativamente maiores que os demais grupos. Alcançou sobrevida acima de 10 anos 36,4% maior que o grupo com uso apenas da VHD do enxerto na reconstituição. Este resultado poderia ficar ainda mais expressivo visto que 6 pacientes ainda não completaram dez anos de transplante e a maioria destes encontra-se no grupo com uso de duas veias do ExLD na reconstituição do enxerto. O resultado de sobrevida em faixa de todos os pacientes estudados, (>30 dias=96,4%, ≥1 ano=86,4%, ≥5 anos 82,9%, ≥8 anos 78,6% e ≥10 anos=67,3%) comprovam que o TXiLD entre adultos fornece resultados satisfatórios. Centros transplantadores de excelência alcançam taxas de sobrevidas de pacientes e enxertos similares às com emprego de enxerto de doador falecido (enxerto 88% x 84% e pacientes 90% x 84%).[11] A sobrevida global dos pacientes estudados é compatível com a de grandes centros do mesmo período em que os transplantes foram realizados.[80]

A análise estatística da incidência da maioria das complicações por grupos estudados, demonstra que não há relação causal com o tipo de drenagem do enxerto. Algumas destas, como a rejeição celular aguda e a disfunção primária do enxerto, são decorrentes de características individuais do doador (sistema imunológico) e da qualidade do enxerto (esteatose, lesão de isquemia-reperfusão). Portanto, seria inesperado qualquer resultado que estabelecesse uma relação significativa entre o tipo de drenagem venosa do enxerto e estas complicações.

Entretanto, este achado é diferente do esperado na ocorrência de determinadas complicações como ~~a~~ insuficiência renal aguda, necessidade de hemodiálise, tromboses arterial, portal e venosa. Estas poderiam relacionar-se com o tipo de reconstituição da drenagem venosa nos pacientes estudados. Visto que a drenagem ineficaz predispõe ao aumento da resistência venosa, aumento da congestão intraparenquimatosa, estase, lesão tecidual da íntima intravascular e maior risco de incidência de tromboses. A obstrução vascular proporciona aumento da pressão portal e formação de ascite. A perda de proteínas e líquido intraperitoneal favorece a hipotensão, instabilidade hemodinâmica, baixo fluxo nas artérias renais e aumento do risco de insuficiência renal aguda bem como necessidade de hemodiálise.

Os resultados encontrados favorecem a ideia de que o TXiLD é técnica segura e alcança bons resultados se realizado em grandes centros, por equipes altamente treinadas e em pacientes selecionados. Os resultados de complicações e sobrevida são semelhantes aos encontrados em pacientes transplantados cujo enxerto foi de doador falecido.[81]

O uso do TXiLD em pacientes com hepatite aguda fulminante ou casos de urgência traz resultados semelhantes aos de doador falecido.[82] A expansão de sua indicação no uso em portadores de HCC irressecável e fora dos critérios de Milão, parece uma boa estratégia no aumento da sobrevida destes pacientes.[82]

Atualmente, uma melhor compreensão da dinâmica de regeneração do enxerto e a relação desta com a compatibilidade de pesos entre doador e receptor, são os maiores desafios no avanço do TXiLD.[82]

Apesar da análise multivariada não demonstrar, outras variáveis poderiam influenciar a incidência das complicações analisadas: idade, MELD, rejeição celular aguda, entre outras. Estudos multicêntricos são necessários para extrapolar os resultados encontrados neste estudo para a população geral. Um maior número de pacientes amplificaria o poder e reduziria as limitações do estudo.

5 CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

1. A quantidade de veias do ExLD utilizadas na reconstituição de sua drenagem venosa não influenciou significativamente a incidência da maioria complicações estudadas no POI dos pacientes submetidos a TXiLD;

2. A incidência de complicações infecciosas foi significativamente menor no grupo de pacientes com uso de duas veias do enxerto ao se avaliar apenas o uso de uma ou duas veias na reconstituição da drenagem venosa do ExLD;

3. O uso da VHM do ExLD apresentou menor incidência de infecções e maior sobrevida em dez anos nos pacientes estudados;

4. Na alocação de pacientes pela quantidade de veias do ExLD utilizadas em sua drenagem, o uso de duas veias alcançou maior sobrevida em 8 e 10 anos;

5. Na avaliação entre grupos com uso apenas de uma ou duas veias do ExLD, o uso de duas veias apresentou menor incidência de infecções e maior sobrevida em 1, 5, 8 e 10 anos.

6 REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

1. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*. 1989;2:497.

2. Ministério da Saúde. Portaria n° 2.600, de 21/10/2009. Aprova o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes.

3. Toshihiko I, Yuichi M, Yasunari O, Atsushi M, Akira K, Koichi U, Yuichi N, Shirou M, Yasuhiko H, Shinichi M. Prognosis of adult patients transplanted with liver grafts <35% of their standard liver volume. *Liver Transpl*. 2009;15:1622-30.

4. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Chan JK, Lai CL, Lau GK, Wong J. Applicability of living donor liver transplantation to hight-urgency patients. *Transplantation* 1999;67:73-7.

5. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Yong BH, Fung AS, Wong J. Right lobe live donor Liver transplantation improves survival of patients with acute liver failure. *Br J Surg*. 2002;89:317-22.

6. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wei WI, Yong BH, Lai CL, Wong J. Live-donor live transplantation for acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Transplantation* 2003;76:1174-9.

7. Jabbour N, Gagandeep S, Mateo R, Sher L, Strum E, Donovan J, Kahn J, Peyre CG, Henderson L, Fong TL, Selby R, Geny KY. Live donor liver transplantation without blood products: strategies developed for Jehovah's Witnesses offer broad application. *Ann Surg*. 2004;240:350-7.

8. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Yamamura H, Kokudo N, Makuuchi N. Regeneration and function of hemiliver graft: right versus left. *Surgery,*2006;139:765-72.

9. Liu CL, Lam B, Lo CM, Fan ST. -Impact of right-lobe live donor liver transplantation on patients Waiting for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:863-9.

10. Saha SA, Levy, GA, Greig PD, Smith R, McGlivray ID, Lilly LB, Girgraf N, Cattral MS, Grant DR. Reduced mortality with right-lobe living donor compared to deceased-donor liver transplantation when analyzed from the time of listing. *AMJ Transpl.* 2007;7:998-1002.

11. Wei WI, Chan SC, Yong BH, Wong J. Operative outcomes of adult-to-adult right lobe live donor liver transplantation: a comparative study of cadaveric whole-graft liver transplantation in a single center. *Ann Surg*. 2006;243:404-10.

12. Beavers KL, Sandler RS, Shrestha R. Donor morbidity associated with right lobectomy for living donor liver transplantation to adult recipients: a systematic review. *Liver Transpl.* 2002;8:110-7.

13. Ghobrial RM, Freise EC, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, Fisher RA, Emond JC, Koffron AJ, Pruett TL, Olthoff KM, A2ALL study group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468-76.

14. Shin M, Song S, Kim JM, Kwon CHD, Kim SJ, Lee SK, Joh JW. Donor morbidity including biliary complications in living-donor liver transplantation: single center analysis of 827 cases. *Transplantation* 2012;93:942-8.

15. Ghobrial RM, Hsieh CB, Lerner S, Winters S, Nissen N, Dawson S, Amersi N, Chen P, Farmer D, Yersiz H, Busuttil RH. Technical challenges of hepatic venous outflow reconstruction in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:551-5.

16. Chang RWH, Shan-Quan S, Yen WWC. An applied anatomical study of the ostia venae hepaticae and the retrohepatic segment of the inferior vena cava. *J Anat*. 1989;164:41-7.

17. Chevalier JM, Hannoun L. Anatomical basis for liver transplantation. *Surg Radiol Anat.*1991;1:7-16.

18. Carvalho FB. *Topografia estrutural da veia cava inferior retro-hepática* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo,1989.

19. Dodson TF. Surgical anatomy of hepatic transplantation. *Surg Clin N Am*. 1993;73:645-9.

20. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet*.1981;152:43-50.

21. Kamel IR, Lawler LP, Fishman EK. Variations in anatomy of the middle hepatic veins and their impact on formal right hepatectomy. *Abdom Imag*. 2003;28:668-74.

22. Couinaud C. Étude de la veine porte intra-hépatique. *Presse Med*. 1953;61:1434-8.

23. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wang WX, Wong J. Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Ann Surg*. 2003;238:137-48.

24. Hshimoto T, Sugawara Y, Kish Y, Akamatsu N, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Reconstruction of the middle vein tributary in right lateral sector graft. *Liver Transpl.* 2005;11:309-13.

25. Varotti G, Gondolesi EG, Goldman J, Wayne M, Florman SS, Shwartz ME, Miller C, Emre S. Anatomic variations in right liver living donors. *J Am Coll Surg*. 2004;198:577-82.

26. Sanchez-Bueno F, Hernanadez Q, Ramirez P, Robles R, Acosta F, Rodriguez JM, Parrilla P. Vascular complications in a series of 300 orthotopic liver transplants *Tansplant Proc.* 1999;6:2409-10.

27. Navarro F, Moine MCL, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, René A, Pruvot FR, Letoublon C, Domerg J. Specific complications of orthotopic liver transplantation with preservation of retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation* 1999;5:646-50.

28. Sieders E, Peeters PM, Ten Vergert EM, De Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, Bijleveld CM, Sloof MJ. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;3:326-32.

29. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Yong BH, Wong J. Determinants of hospital mortality of adult recipients of right lobe living donor transplantation. *Ann Surg*. 2003;238:864-70.

30. Au KP, Chan SC, Chok KSH, Chan ACY, Wong TCLW, Sharr WW, Lo CM. Durability of small-for-size living donor allografts. *Liver transpl*. 2015;21:1374-82.

31. Couinaud C. *Surgical anatomy of the liver revisited*. Paris, 1989. 182p.

32. Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Kakazu T, Hayashi K, Takayama T, Kawarazaki H. Extended lateral segmentectomy using intraoperative ultrasound to obtain a partial liver graft. *Am J Surg.*1996;171:286-8.

33. Satou S, Sagawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Preoperative detection of hepatic venous collaterals in right liver grafts. *Liver Transpl.* 2005;11:708-9.

34. Masselot R, Leborgne J. Anatomical Study of hepatic veins. *Anat Clin*. 1978;1:109-25.

35. Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sagawara Y, Imamura H, Matsunami H, Takayama T. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg*. 2002;236:241-7.

36. Kaneko T, Kaneko K, Sugimoto H, Inoue S, Hatsuno T, Sawada K, Ando H, Nakao A. Intrahepatic anastomosis formation between the hepatic veins in the graft liver of the living related liver transplantation: observation by Doppler ultrassonography. *Transplantation* 2000;70:982-5.

37. Yamamoto H, Maetani Y, Kiuchi T, Ito T, Kaihara S, Egawa H, Itoh K, Kamiyama Y, Tanaka K. Backgroung and clinical impact of tissue congestion in right-lobe livind-donor liver grafts: a magnetic ressonance imaging study. *Transplantation* 2003;76:164-9.

38. Kim BS, Kim TK, Kim JS, Lee MG, Kim JH, Kim KH, Sung KB, Kim PN, Ha HK, Lee SG & Kang W. Hepatic venous congestion after living-donor liver transplantation with right lobe graft: twophase CT findings. *Radiology* 2004;232:173-80.

39. Lee S, Park K, Hwang S, Lee Y, Choi D, Kim K, Koh K, Hang S, Choi K, Hwang K, Makuuchi M, Sagawara Y, Min P. Congestion of right liver graft in liver donor liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:812-4.

40. Mizuno S, Lida T, Yagi S, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Uemoto S. Impact of venous drainage on regeneration of the anterior segment of right living-related liver grafts. *Clin Transpl*. 2006;20:509-16.

41. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling, Posner MP. Emergency portocaval shunt for control hemorrhage from a parenchymal fracture after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69:2218-21.

42. Ringe B, Braun F, Laabs S, Matamoros M, Lorf T, Canelo R. Graft rupture after living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34:2268-71.

43. Moon DB, Lee SG, Hwang S, ParK KM, Kim KH, Ahn CS, Chu CW, Lee YJ, Na YW, Ha TY, Cho SH, Oh KB. Massive subcapsular hematoma of liver graft after living donor liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2003;35:1469-72.

44. Niemann CU, Feiner J, Behrends M, Eilers H, Asher NL, Roberts JP. Central venous pressure monitoring during living right donor hepatectomy. *Liver Transpl.* 2007;13:266-71.

45. Kim SH, Cho SY, Lee KW, Park SJ, Han SS. Upper midline incision for living donor right hepatectomy. *Liver Transpl*. 2009;15:193-8.

46. Chan SC, Lo CM, Liu CL, Wong Y, Fan ST. Versatility and viability of hepatic venoplasty in living donor liver transplantation using the right lobe of the middle hepatic vein. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4:618-21.

47. Concejero A, Chen CL, Wang CC, Wang SH, Lin CC, Liu YW, Yang CH, Yong CC, Lin TS, Ibrahim S, Jawan B, Cheng YF, Huang TL. Donor graft outflow venoplasty in living donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12:264-8.

48. Kinkabawala MM, Guarrera JV, Leno R, Brown RS, Prouda J, Kapur S, Emond JC. Outflow reconstruction in right hepatic live donor liver transplantation. *Surgery* 2003;233:243-50.

49. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new Technique of side-to-side caval anastomosis during ortothopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;5:270-2.

50. Cherqui D, Lauzet JY, Rotman N, Duvoux C, Dhumeaux D, Julien M, Fagniez PL. Ortothopic liver transplantation with preservation of the portal and caval flows: techinic and results in 62 cases. *Transplantation* 1994;7:793-6.

51. Isern MR, Massarollo PC, de Carvalho EM, Baia CE, Kavakama J, de Andrade Lima P, Mies S. Randomized trial comparing pulmonary alterations after conventional with venovenous by-pass versus piggyback liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;3:425-33.

52. Mies S, Almeida, MD, Guardia BD, Palma TM. *Transplantes hepáticos. Einstein* 2005;1:13-20.

53. Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whi-tington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced-size donor organ. *Transplantation* 1988;45:519-24.

54. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Eng J Med*. 1990;322:1505-7.

55. Broelsch CE, Whitington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlewaite JR, Stevens L. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg*. 1991;214:428-39.

56. Nagasue N, Kohno H, Matsuo S, Yamanoi A, Uchida M, Takemoto Y, Nakamura T. Segmental (partial) liver transplantation from a living donor. *Transplant Proc*. 1992;24:1958.

57. Ozawa K, Uemoto S, Tanaka K, Kumada K, Yamaoka Y, Kobayashi M, Inamoto T, Shimahara Y, Mori K, Honda K, Kamiyama Y, Kim HJ, Morimoto T, Tanaka A. An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives. Initial clinic experiences in 20 pediatric liver transplantations from living relatives as donors. *Ann Surg*. 1992;216:547-53.

58. Mori K, Nagata I, Yamagata S, Sasaki H, Nishizawa F, Takada Y, Moriyasu F, Tanaka K, Yamaoka Y, Kumada K. The introduction of microvascular surgery to hepatic artery reconstruction in living-donor liver transplantation – it's surgical advantage compared with conventional procedures. *Transplantation* 1992;54:263-8.

59. Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation* 2003;75:12-5.

60. Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Kazuo T, Koichi M, Keiichiro S, Yasuiuki O, Shingo U, Mikiko H, Michihiro T, Akira M, Taisuke O. Liver transplantation using a right lobe graft form a living related donor. *Transplantation* 1994;57:1127-30.

61. Haberal M, Buyukpamukcu N, Telatar H, Belgin N, Arslam G, Simsek H, Ekici E, Karamehmetoglu M. Segmental living liver transplantation in children and adults. *Transplant Proc*. 1992;24:2687-9.

62. Ichida T, Matsuname H, Kawasaki S, Makuuchi M, Harada T, Itoh S, Asakura H. Living related-donor liver transplantation from adult to adult for primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1995;122:275-6.

63. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Lo RJW, Lau GKK, Wei W, Lee HHC, Ng IOL, Wong J. Extending the limit on the size of adult recipiente in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation* 1997;63:1524-8.

64. Fan ST, Lo CM, Liu CL. Transplantation of the right hepatic lobe. *N Engl J Med*. 2002;347:615-8.

65. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, Everson GT, Shrestha R, Trouillot TE, Mandell MS, Steinberg TG, Kam I. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998;66:1313-68.

66. Ministério da Saúde. Resolução SS-151, de 13/10/2010. Dispõe sobre a estrutura organizacional e operacional do Sistema Estadual de Transplantes de São Paulo.

67. ABTO. *Dimensionamento dos transplantes no Brasil em cada estado*. Registro Brasileiro de Transplantes, ano XIX, n. 4, 2013.

68. ABTO. *Registro Brasileiro de Transplantes.* Ano XIX, n. 1, 2014.

69. ABTO. *Registro Brasileiro de Transplantes*. Ano XIX, n.2, 2014.

70. ABTO. *Registro Brasileiro de Transplantes*. Ano XXI, n.2, 2015.

71. Olthoff KM, Emond JC, Shearon TH, Everson G, Baker TB, Fisher RA, Freise CE, Gillespie BW, Everhart JE. Liver regeneration after living donor liver transplantation: adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl*. 2015;21:79-88.

72. Moon JI, Kwon CH, Joh JW, Jung GO, Choi GS, Park JB, Kim JM, Shin M, Kim SJ, Lee SK. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl*. 2010;7:864-9.

73. Park JB, Joh JW, Kim SJ, Kwon CH, Chun JM, Kim JM, Moon JI, Lee SK. Effect of intermittent hepatic inflow occlusion with the Pringle maneuver during donor hepatectomy in adult living donor liver transplantation with right hemiliver grafts: a prospective, randomized controlled study. *Liver Transpl.* 2012;18:129-37.

74. Han S, Kim G, Lee S, Kwon CHD, Gwak S, Lee S, Ha S, Park C, Ko JS, Jo J. Comparison of the tolerance of hepatic ischemia / reperfusion injury in living donors: macrosteatosis versus microsteatosis. *Liver Transpl.* 2014;20:775-83.

75. Au KP, Chan SC, Chok KSH, Chan ACY, Wong TCLW, Sharr WW, Lo CM. Durability of small-for-size living donor allografts. *Liver transpl*. 2015;21:1374-82.

76. Suh S, Lee JM, You T, Choi YR, Yi NJ, Lee KW, Suh KS. Hepatic venous congestion in living donor grafts in liver transplantation: Is there any effect on hepatocellular carcinoma recurrence? *Liver transplant.* 2014;20:784-90.

77. Nadim MK, Annanthapanyasut W, Matsuoka L, Appachu K, Boyajian M, Ji L, Sedra A, Genik YS. Intraoperative hemodialysis during liver transplantation: a decade of experience. *Liver Transpl.* 2014;20:756-64.

78. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, Mirza DF, Perera MTPR, Bramhall SR. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:713-23.

79. Wan p, Yu X, Xia Q. Opertive outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a sistematic revew and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2014;4:425-36.

80. Maluf DG, Stravitz RT, Cotterel AH, Posner MP, Nakatsuka M, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman MR, Ham JM, Marcos A, BehnK MK, Fisher RA. Adult living donor versus deceased donor transplantation: a 6-year single center experience. *Am J Transpl.* 2005;*5*:149-56.

81. Hoehn RS, Wilson GC, Wima K, Hohmann SF, Midura EF, Woodle ES, Abbott DE, Singhai A, Shah SA. Comparing living donor and deceased donor liver transplantation: a matched national analysis from 2007 to 2012. *Liver Transpl*. 2014;20:1347-55.

82. Lee SG. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a revew of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant*. 2015;1:17-38.

7 APÊNDICES

7 APÊNDICES

7.1 APÊNDICE A - Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

São Paulo, 7 de dezembro de 2011.

Processo CEP/Einstein nº. 11/1709 **Projeto de Grupo III**
Título: "Drenagem venosa, complicações pós-operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante intervivos de fígado-lobo direito." Protocolo versão 1 de 14 de setembro de 2011, com solicitação de isenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
Pesquisador responsável: Sérgio Mies
Instituição proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Discente: André Luiz Aleluia da Silva
Responsável institucional: Nelson Fontana Margarido – Departamento de Cirurgia da FMUSP
Instituição co-participante: Transplante do HIAE
Patrocinador: pesquisador

PARECER CEP/EINSTEIN Nº. 384/2011

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein no cumprimento de suas atribuições, **analisou** e **aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aproveitamos a oportunidade para orientar o pesquisador sobre os seguintes itens:

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 196 Item III. 3.z)
- O CEP deve ser informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4).
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Ao pesquisador cabe elaborar e apresentar ao CEP/Einstein os relatórios semestrais e o relatório final (Res. CNS 196, IX.2,c), inicialmente em sete de junho de 2012, conforme o modelo padronizado disponível em http://apps.einstein.br/forms/pesquisa/form-padr.html

Comitê de Ética CEP/Einstein

Prof. Dr. José Pinus
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Israelita Albert Einstein

Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein
Av. Albert Einstein, 627 – Morumbi – São Paulo – SP – 05651 901 – Brasil
Tel: (55 – 11) 2151 3729 Fax: (55 – 11) 2151 0273
Internet: www.einstein.br

7.2 APÊNDICE B - Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **08.02.12** tomou ciência do Projeto nº **020/12** intitulado **"Drenagem venosa, complicações pós operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante intervivos de fígado-lobo direito"**, vinculado à pós-graduação do Programa de Cirugia que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, onde o projeto será executado.

Pesquisador(a) Responsável: Sérgios Mies
Pesquisador(a) Executante : André Luiz Aleluia da Silva

CEP-FMUSP, 08 de fevereiro de 2012.

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
cep.fmusp@hcnet.usp.br - 3061-8004

7.3 APÊNDICE C - Registro na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

3

Planos de Saúde - Servidor

Page 1 of 2

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS **FR - 484555**

Projeto de Pesquisa Drenagem venosa, complicações pós operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante intervivos de fígado-lobo direito			
Área de Conhecimento 2.07 - Fisiologia,		Grupo Grupo III	Nível
Área(s) Temática(s) Especial(s)			Fase Não se Aplica
Unitermos transplante intervivos, transplante de fígado,			

Sujeitos na Pesquisa

Nº de Sujeitos no Centro 150	Total Brasil 150	Nº de Sujeitos Total 150	Grupos Especiais	
Placebo NAO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO

Pesquisador Responsável

Pesquisador Responsável Sérgio Mies		CPF 170.402.808-68	Identidade 2844362-7
Área de Especialização CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO		Maior Titulação PROF. MEDICINA USP	Nacionalidade BRASILEIRO
Endereço RUA CAPEPUXES,215		Bairro ALTO DE PINHEIROS	Cidade SÃO PAULO - SP
Código Postal 05452-030	Telefone 30328844 / 30233024	Fax 3032944	Email smies@usp.br

Termo de Compromisso

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.
Data: _____/_____/_____ Assinatura

Prof. Dr. Sergio Mies
CRM 13705
CPF 170.402.808-68

Instituição Proponente

Nome Univeridade de São Paulo - USP		CNPJ ../-	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Órgão Pós Graduação em Clinica Cirurgica da Faculdade de Medicina		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Av. Professor Lineu Prestes, 2565		Bairro Butantã	Cidade São Paulo - SP
Código Postal 05508-900	Telefone (11)3039-9200	Fax	Email www@hu.usp.br

Termo de Compromisso

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.
Nome: helcom Fontana Margarido
Data: _____/_____/_____

Disciplina de Topografia Estrutural Humana
Departamento de Cirurgia da FMUSP

Instituição Co-Participante

Nome Hospital Israelita Albert Einstein		CNPJ 60.765.823/0001-30	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Órgão Morumbi		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Av Albert Einstein, 627		Bairro Morumbi	Cidade São Paulo - SP

http://portal2.saude.gov.br/sisnep/cep/folha_rosto.cfm?vcod=484555 02/12/2011

Código Postal	Telefone	Fax	Email
05651901	(11) 3747-1233	(11) 37473203	cep@einstein.br

Termo de Compromisso

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.

Nome: _____

Data: _____/_____/_____

Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo
Diretor Superintendente de Pesquisa
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa
Assinatura

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 30/11/2011. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

Voltar IMPRIMIR

7.4 APÊNDICE D- Autorização da isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

São Paulo, 15/09/2011

PEDIDO DE ISENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ao Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/ Einstein

Sr(a) Coordenador(a),
Solicitamos ao Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição, a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) desse projeto encaminhado para vossa apreciação.
O projeto intitulado Drenagem venosa, complicações pós-operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante *intervivos* de fígado – lobo direito, é um estudo observacional retrospectivo, e, portanto, não intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa.

As razões para solicitação da isenção do TCLE são enumeradas abaixo:

1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente;
2. Não há riscos físicos ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional;
3. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente (pacientes de outras localidades ou falecidos);
4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas por meio de iniciais e números de registro que servem para validar a individualidade da informação.
Esses dados não serão objetos de análise.
Por esses motivos, e como o uso e destinação dos dados coletados durante este projeto de pesquisa estão descritos no mesmo, solicitamos a dispensa do referido documento.

Atenciosamente,

Pesquisador Responsável e Equipe

Prof. Dr. Sergio Mies
CRM 13705
CPF 170.402.808-68

Versão-1 15/09/2011

CEP/Einstein
Versão Aprovada

7.5 APÊNDICE E - Termo compromisso do coordenador de projeto

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

TERMO DE COMPROMISSO DO COORDENADOR DE PROJETO

Eu, Sérgio Mies, coordenador do Projeto intitulado Drenagem venosa, complicações pós-operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante *intervivos* de fígado – lobo direito., declaro estar ciente do compromisso de manter as informações, pertinentes a esse projeto, atualizadas no Sistema de Gerenciamento de Projetos de Pesquisa (SGPP), incluindo a entrega dos relatórios de acompanhamento mensal (só projetos financiados pelo IIRS), prestações de contas e relatórios científicos semestrais (só projetos financiados pelo IIRS) ou anuais (projetos não financiados pelo IIRS) devidos. Além disso, na fase inicial do projeto, estou ciente que devo encaminhar um relatório sobre o andamento do projeto após 6 meses, indicando se o projeto começou e eventuais dificuldades no seu desenvolvimento. Estou ciente, também, de ser o responsável pela publicação dos resultados obtidos, apresentando, na falta desta, comprovante da submissão da publicação num prazo máximo de 6 (seis) meses após a finalização do projeto. Estou também ciente de que, no caso de tecnologia passível de proteção industrial (patentes ou modelos de utilidade) resultante do projeto em questão e, antes da divulgação oral e/ou escrita da pesquisa realizada, deverei comunicar o conteúdo da mesma ao Centro de Inovação Tecnológica (CIT).

São Paulo, 03 de julho, 2011

Sérgio Mies _____ _____

Nome do Coordenador de Projeto Assinatura

Dr. Sergio Mies
CRM 13.706
CPF: 170.402.808-68

7.6 APÊNDICE F - Termo de anuência dos gestores de área

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

TERMO DE ANUÊNCIA DOS GESTORES DE ÁREA

OUTORGADO: Dr.Sérgio Mies

TÍTULO DO PROJETO: Drenagem venosa, complicações pós-operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante *intervivos* de fígado – lobo direito.

VALOR SOLICITADO (R$): Nenhum

VIGÊNCIA: 03.07.2011 a 03.07.2013

Nós, abaixo assinados, declaramos ser de nosso conhecimento o teor do projeto acima, cujos participantes têm a nossa anuência em desenvolver as atividades descritas no projeto, pertinentes à nossa área de gestão, em conformidade com as normas do SGPP.

Dr. Sergio Mies
CRM 13.706
CPF: 170.402.808-68

Sérgio Mies

Nome do gestor de área
Unidade: FMUSP e HIAE

Assinatura
Carimbo
Prof. Dr. Nelson Fontana Margarido
Professor Titular
Disciplina de Topografia Estrutural Humana
Departamento de Cirurgia da FMUSP

Nelson Fontana Margardo

Nome do gestor de área
Unidade: FMUSP

Assinatura
Carimbo

São Paulo, 3 de julho, 2011

7.7 APÊNDICE G - Termo de anuência dos participantes de projeto

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

TERMO DE ANUÊNCIA DOS PARTICIPANTES DE PROJETO

OUTORGADO: Sérgio Mies

TÍTULO DO PROJETO: Drenagem venosa, complicações pós-operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante *intervivos* de fígado – lobo direito.

VALOR SOLICITADO (R$): Nenhum

VIGÊNCIA: 03.07.2011 a 03.07.2013

Nós, abaixo assinados, declaramos a nossa anuência em participar deste projeto e de estar cientes das obrigações constantes do regulamento do SGPP, incluindo a UT (Unidade de Trabalho) onde desenvolveremos a nossa parte do projeto.

André Luiz Aleluia da Siva _____ _____
Nome do participante do Projeto Assinatura
UT: Aluno de pós graduação

Edna Aparecida Ferraz dos Santos Pedro _____ _____
Nome do participante do Projeto Assinatura
UT: Coleta de dados

Sérgio Mies _____ _____
Nome do participante do Projeto Assinatura
UT: FMUSP e HIAE -

Nelson Fontana Margarido _____ _____
Nome do participante do Projeto Assinatura
UT:FMUSP (titular de Anatomia Topográfica)

Alfredo Jácomo _____ _____
Nome do participante do Projeto Assinatura
UT: IEP (HIAE) e FMUSP

_____ _____
Nome do participante do Projeto Assinatura
UT:

São Paulo, 13 de julho, 2011

7.8 APÊNDICE H - Termo de autorização para pesquisa em prontuário

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM PRONTUÁRIO

Exma. Senhora Ana Paula Novaes

Coordenadora do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico

Hospital Israelita Albert Einstein.

Eu, Dr.André Luiz Aleluia da Silva, aluno da pós-graduação de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,venho requerer autorização para realizar coleta de dados em prontuário digitalizado objetivando análise de dados clínicos. Esses dados subsidiarão o estudo do projeto intitulado: "Drenagem venosa, complicações pós operatórias imediatas e sobrevida tardia em pacientes transplantados *intervivos* de fígado - lobo direito". Trata-se de pesquisa retrospectiva, de análise de prontuários, na qual serão analisadas a interferência no tipo de anastomose venosa realizado durante o transplante *intervivos* de fígado, as complicações apresentadas no pós operatório imediato e sua sobrevida tardia.

São Paulo, 10/10/2011

Dr. Andre Aleluia
Cirurgia Geral
CRM-SP 133150

Dr.André Luiz Aleluia da Silva

Aluno de pós –graduação

Sra. Edna Aparecida Ferraz dos Santos Pedro

Participante da pesquisa

De acordo,

Dr. Sérgio Mies

Orientador e responsável pelo projeto

Ana Paula Novaes

Coordenadora do SAME.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
SETOR SAME
AV. ALBERT EINSTEIN, Nº 627
MORUMBI - SÃO PAULO - CEP 05651-901

04/11/2011

7.9 APÊNDICE I - Protocolo de coleta de dados

Anexo-5

Protocolo de coleta

N°

Identificação

Paciente:_____Sexo: M___F___

Idade:_____Cor: B___P___A___M___ Peso:____ Altura:____

Comorbidades

HAS__ DM__ IAM__ ICC___ Coronariopatia___ TEP___ TVP___ AVC___
Hemofilia___ Defic. Prot. C ou S___ Trombofilia___ Desnutrição____ IRC___

HDA___ PBE___ Encefalopatia___ Tuberculose___ Sífilis___
Toxoplasmose___ Hipertensão pulmonar___

Sintomas Pré-Transplante

Ascite: S__N__ Leve__ Moderada__ Grave___

Encefalopatia: S__ N__ Grau: I__ II__ III__ IV___

Icterícia: S__ N__ Insuficiência renal: S__ N__ Hemodiálise: S___N___
HDA___ PBE___ Encefalopatia___

Gravidade

Meld pré tranplante: ___ Child: A___B___C___

Indicação do transplante

VHC___ VHB___ OH___ Autoimune___ CEP___ CBP___
Esteatohepatite___ Idiopática__ Hemosiderose___ Hemocromatose___
Tóxico medicamentosa___ Fulminante___

Características do enxerto

Peso__g Tipo de reconstituição arterial_____

Variação anatômica: S__N__ Qual?_____

Tipo de reconstituição Portal:_____

Tipo de reconstituição
venosa:_____

Grupos: I___ II___ III___

Tipo de reconstrução biliar: Colédoco-colédoco___ DBD___

Versão Original 27/11/2011

Intraoperatório

Transfusões: ____cc de Hemáceas, ___bolsas de plasma ___Unidades de plaquetas ___bolsas de crioprecipitado

Uso de cell saver: S___N___ Tempo de revascularização___

Tempo de isquemia total: ___ Tempo de Isquemia quente:___ Tempo de cirurgia:____ Tempo de anestesia:____ Tempo de arterialização:___

Óbito: S___N___

Sintomas Pós-Transplante

Ascite S__N__ Leve__ Moderada__ Grave__

Encefalopatia S__ N__ Grau I__ II__ III__ IV__

Icterícia S__ N__ Dias de internação: UTI _____ Enfermaria___ Óbito___

Insuficiência renal: S___N___ Hemodiálise: S__ _N__

Trombose portal: S__ N__ Trombose arterial: S__N__ Trombose venosa: S__N__

Se trombose venosa: VHD___VHM___VHE__ Febre___

Maiores resultados laboratoriais no dez primeiros dias após o transplante

UR___ Cr___ Na___ K___ AST___ ALT___
GGT____FA____DHL____BT___BD___INR___ Plaquetas___ Glicemia___
HT___Hb__

Procedimentos após o transplante

CPRE: S___N___
Motivo:_____

EDA: S___N___
Motivo:_____

Colangiografia: S__N___
Motivo:_____

Biópsia hepática S___N___
Motivo:_____

Reoperação: S___N___
Motivo:_____

Hemodiálise: S__N__

Pós operatório

Óbito: S__ N__ Dias decorridos após o transplante:___

Versão Original 27/11/2011

7.10 APÊNDICE J - Folha de rosto para pesquisa

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS **FR - 484555**

Projeto de Pesquisa
Drenagem venosa, complicações pós operatórias imediatas e sobrevida tardia no transplante intervivos de fígado-lobo direito

Área de Conhecimento	Grupo	Nível
2.00 - Ciências Biológicas - 2.07 - Fisiologia	Grupo III	
Área(s) Temática(s) Especial(s)		Fase: Não se Aplica

Unitermos
transplante intervivos, transplante de fígado,

Sujeitos na Pesquisa

Nº de Sujeitos no Centro	Total Brasil	Nº de Sujeitos Total	Grupos Especiais	
150	150	150		
Placebo: NAO	Medicamentos HIV / AIDS: NÃO	Wash-out: NÃO	Sem Tratamento Específico: NÃO	Banco de Materiais Biológicos: NÃO

Pesquisador Responsável

Pesquisador Responsável: Sérgio Mies	CPF: 170.402.808-68	Identidade: 2844362-7
Área de Especialização: CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO	Maior Titulação: PROF. MEDICINA USP	Nacionalidade: BRASILEIRO
Endereço: RUA CAPEPUXES,215	Bairro: ALTO DE PINHEIROS	Cidade: SÃO PAULO - SP
Código Postal: 05452-030 / Telefone: 30328844 / 30233024	Fax: 3032944	Email: smies@usp.br

Termo de Compromisso

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.

Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.

Data: 30/11/11 Assinatura

Prof. Dr. Sérgio Mies CRM 43705 CPF 170.402.80

Instituição Proponente

Nome: Hospital Israelita Albert Einstein	CNPJ: 60.765.823/0001-30	Nacional/Internacional: Nacional
Unidade/Órgão: Morumbi	Participação Estrangeira: NÃO	Projeto Multicêntrico: NÃO
Endereço: Av Albert Einstein, 627	Bairro: Morumbi	Cidade: São Paulo - SP
Código Postal: 05651901 / Telefone: (11) 3747-1233	Fax: (11) 37473203	Email: cep@einstein.br

Termo de Compromisso

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

Nome: _____

Data: ____/____/____ Assinatura

Instituição Co-Participante

Nome: Univeridade de São Paulo - USP	CNPJ: ../-	Nacional/Internacional: Nacional
Unidade/Órgão: Faculdade de medicina da USP	Participação Estrangeira: NÃO	Projeto Multicêntrico: NÃO
Endereço: Av. Professor Lineu Prestes, 2565	Bairro: Butantã	Cidade: São Paulo - SP
Código Postal: 05508-900 / Telefone: (11)3039-9200	Fax:	Email: www@hu.usp.br

Termo de Compromisso

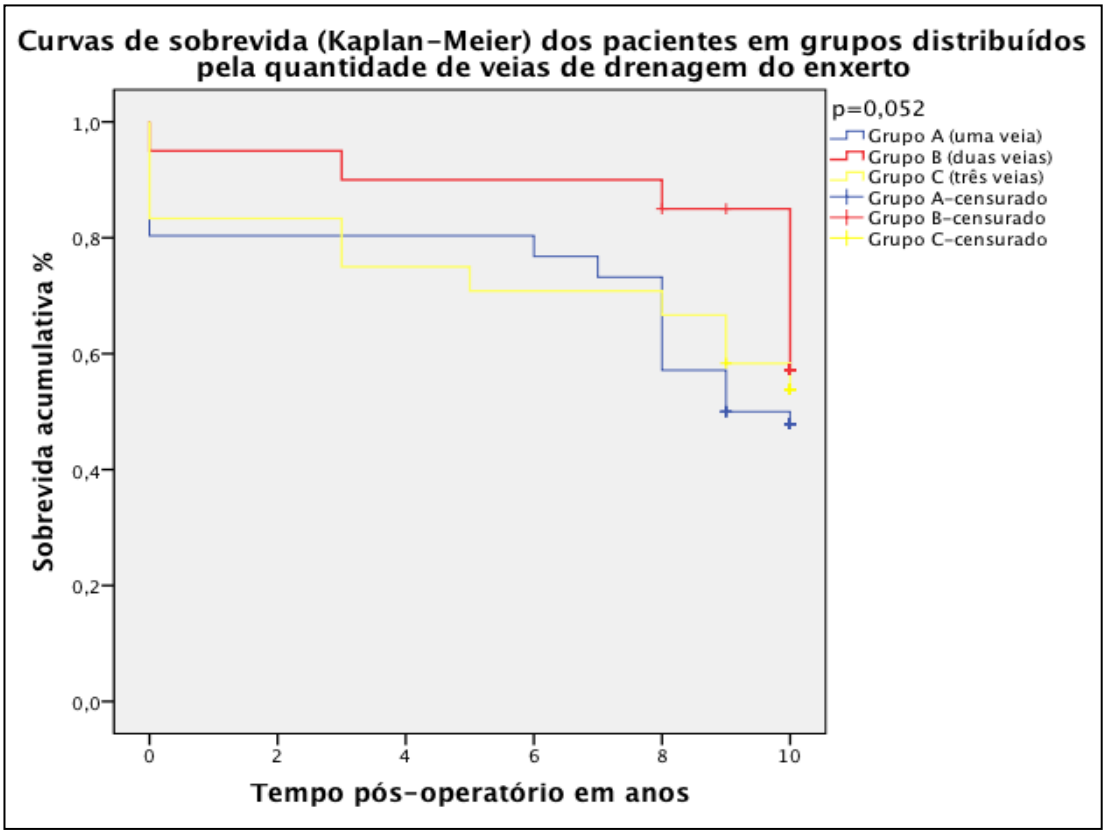
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.

Nome: Prof. Dr. Helton Fontana Magacho

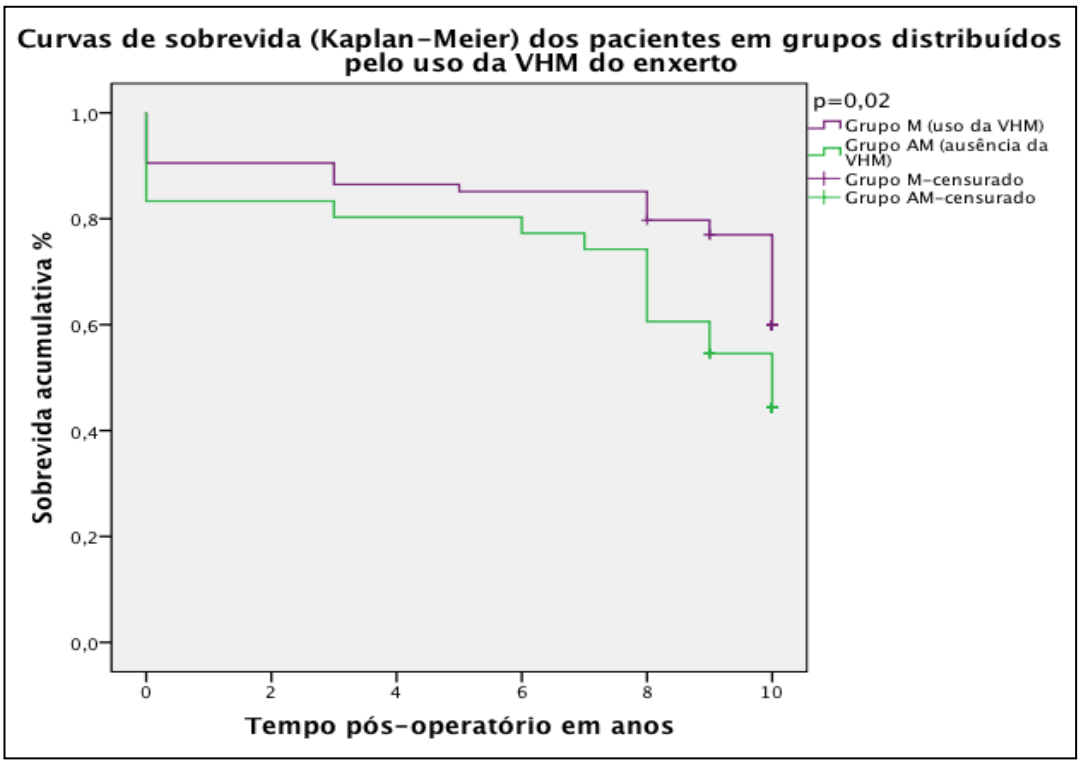
Data: ____/____/____ Assinatura

Disciplina de Cirurgia Experimental Humana
Departamento de Cirurgia da FMUSP

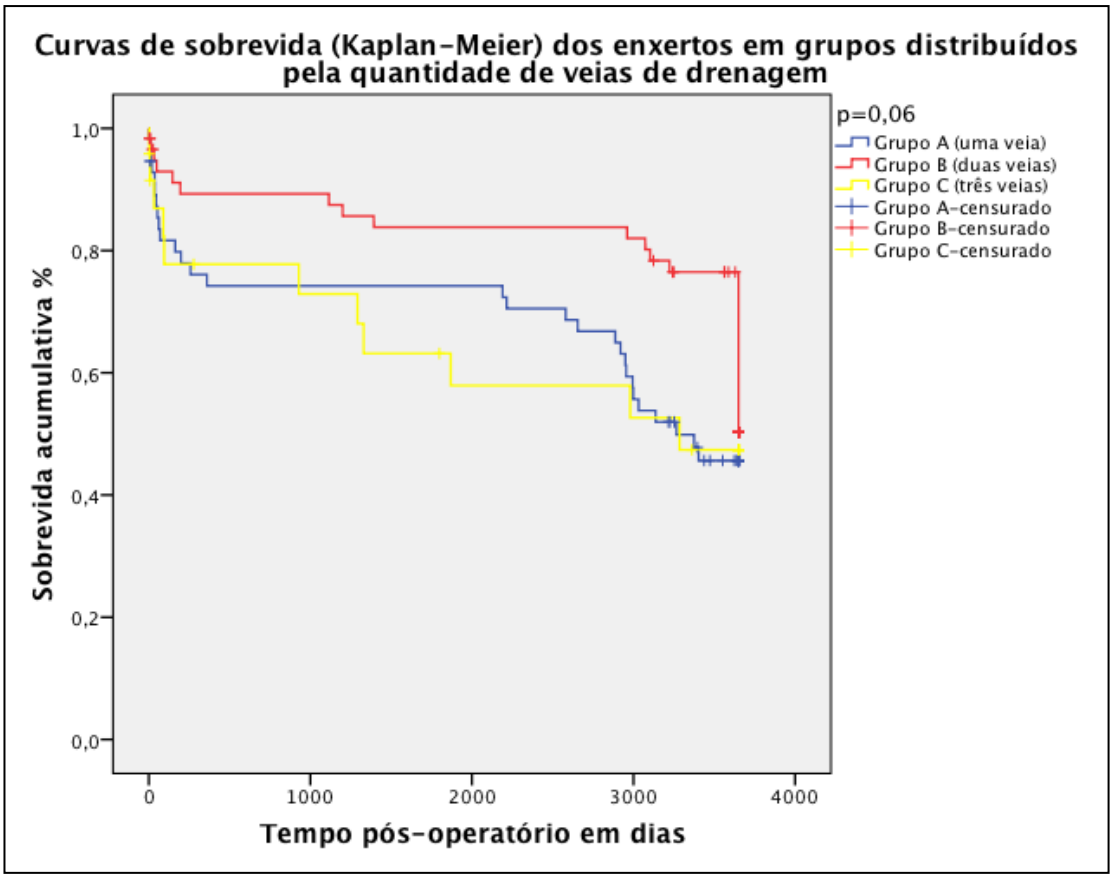
7.11 APÊNDICE K – Curvas de sobrevida dos pacientes em anos por grupos distribuídos de acordo com a quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa.



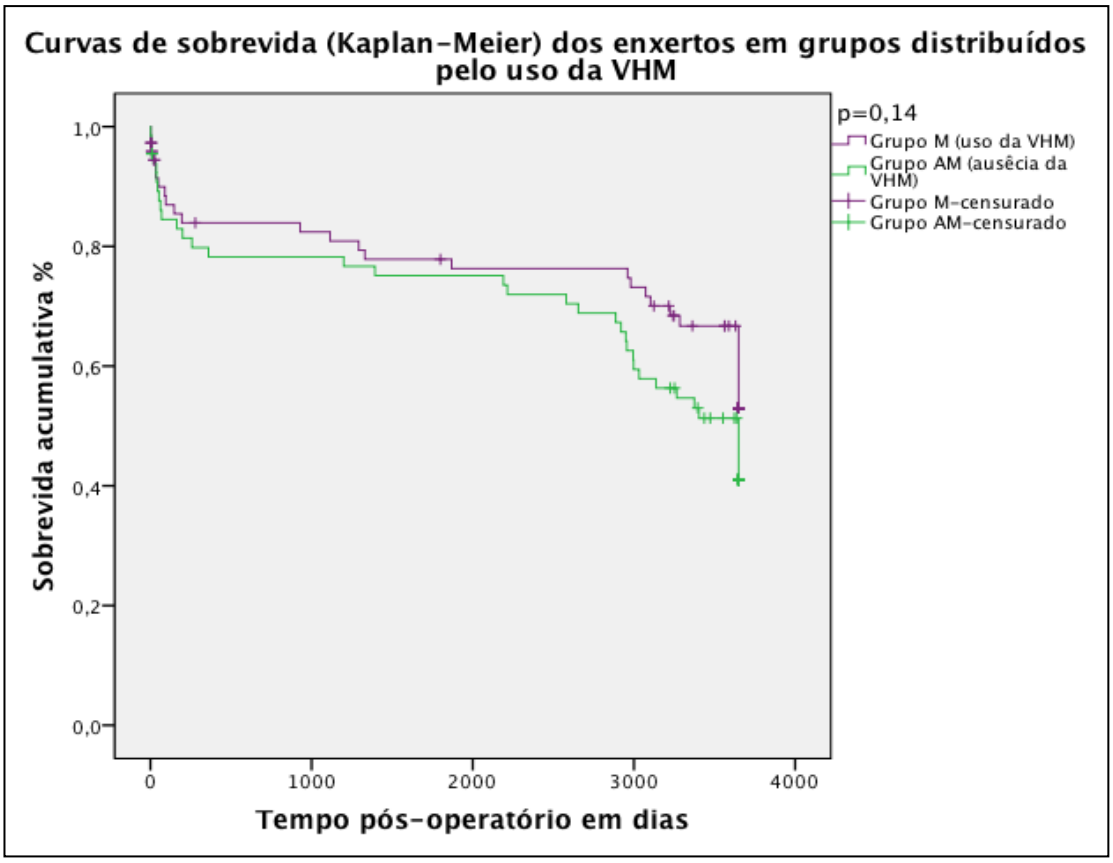
7.12 APÊNDICE L – Curvas de sobrevida dos pacientes em anos por grupos distribuídos pelo uso da veia média do enxerto na reconstituição venosa.



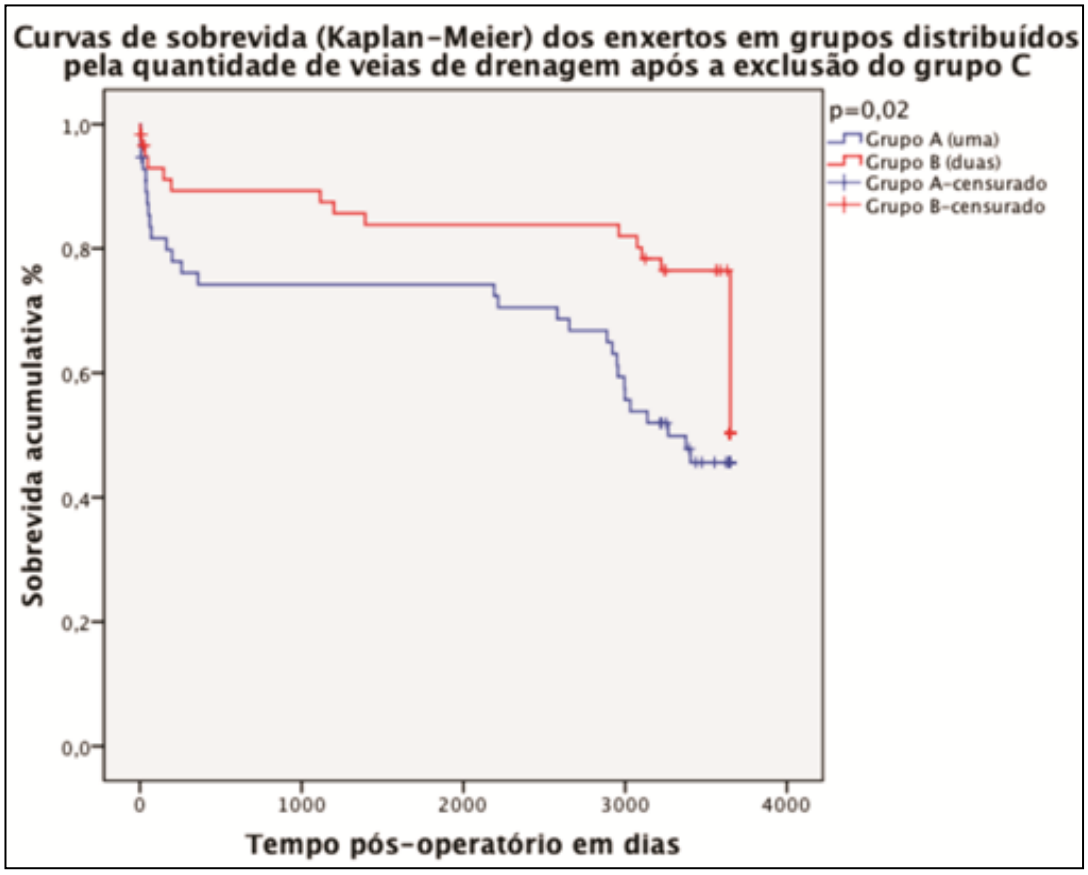
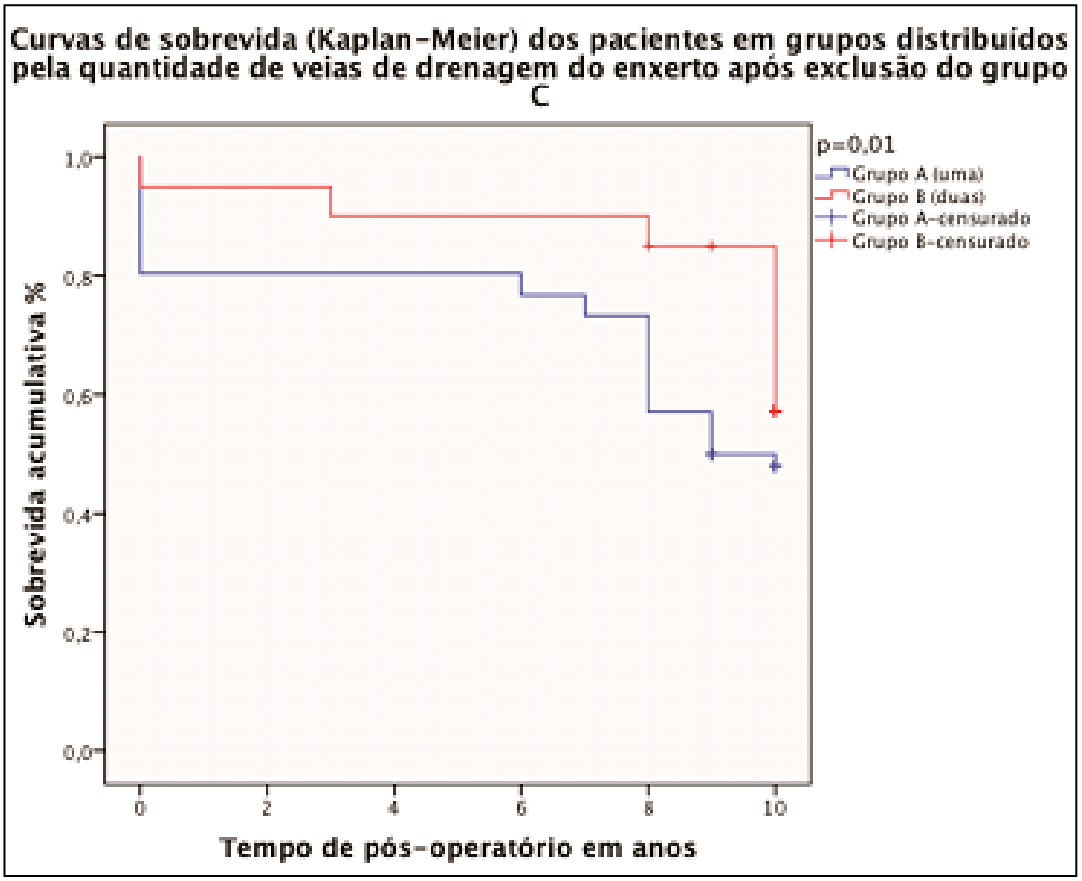
7.13 APÊNDICE M – Curvas de sobrevida dos enxertos em dias por grupos distribuídos de acordo com a quantidade de veias do enxerto utilizadas na reconstituição venosa.



7.14 APÊNDICE N – Curvas de sobrevida dos enxertos em dias por grupos distribuídos pelo uso da veia hepática média do enxerto na reconstituição venosa.



7.15 APÊNDICE O – Curvas de sobrevida dos enxertos em dias, distribuídos pela quantidade de veias de drenagem do enxerto após a exclusão do grupo C.



7.16 APÊNDICE P – Curvas de sobrevida dos pacientes em grupos distribuídos pela quantidade de veias de drenagem do enxerto após a exclusão do grupo C.