JOEL AVANCINI ROCHA FILHO

**Efeitos da solução salina hipertônica na reperfusão hepática
em pacientes submetidos ao transplante do fígado**

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

Área de concentração: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha Filho, Joel Avancini

Efeitos da solução salina hipertônica na reperfusão hepática em pacientes submetidos ao transplante do fígado / Joel Avancini Rocha Filho. — São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Anestesiologia.

Orientador: Mauricio Rocha e Silva.

Descritores: 1.SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA/uso terapêutico
2.TRANSPLANTE DE FÍGADO 3. REPERFUSÃO 4.ANESTESIA
5.INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA 6.ENCEFALOPATIA HEPÁTICA
7.HIPERTENSÃO INTRACRANIANA 8.PESQUISA BIOMÉDICA

USP/FM/SBD-388/05

A Bianca, Julia e Gisele

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas, docentes, funcionários e pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que proporcionaram o desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva, pesquisador pioneiro dos efeitos da solução salina hipertônica, pela sagacidade e circunspeção das orientações exigidas pelo estudo.

Aos professores Prof. Dr. Irimar de Paula Posso, Prof. Dr. Telésforo Bacchella e Prof. Dr. Marcel Autran César Machado, pelos seus empenhos pessoais em propiciar o ambiente científico apropriado à realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto, pela sua orientação na análise dos dados.

Ao Dr. Ricardo Souza Nani, que com jovem espírito de anesthesiologista transplantador cooperou na concretização deste manuscrito.

Aos Drs. João Plínio Souza Rocha e André Beer Júnior, pelas habilidades técnicas e cognitivas desenvolvidas nos mais de seiscentos transplantes clínicos que realizamos em conjunto no HCFMUSP as quais foram imprescindíveis a este estudo.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior e ao Prof. Dr. Marcel Cerqueira César Machado, que com inesgotável motivação e sagesa dedicaram especial atenção da elaboração inicial do estudo ao seu progresso como potencial linha de pesquisa.

**“Deixa-me meditar em teu coração;
vigiar teu sofrer e enxugar teu pranto.
Assim teus olhos serão menos aflitos,
tua alma menos dolorida e
eu descobrirei o segredo da esperança
na tua luta pela vida.”**

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVO	12
3. MÉTODOS	13
3.1. Casuística	13
3.2. Grupos	13
3.3. Cirurgia	14
3.4. Anestesia	15
3.5. Variáveis hemodinâmicas	16
3.6. Variáveis laboratoriais	18
3.7. Tempos	19
3.8. Análise estatística	20
4. RESULTADOS	22
4.1. Comportamento da pressão arterial média	22
4.2. Síndrome pós-reperusão	25
4.3. Administração de adrenalina	26
4.4. Comportamento do índice cardíaco	27
4.5. Comportamento do índice de resistência vascular sistêmica	30
4.6 Comportamento das pressões de enchimento cardíaco	32

4.7. Infusão intra-operatória de líquidos	37
4.8. Resultado laboratorial	38
4.9. Comportamento das pressões intracraniana e de perfusão cerebral	41
5. DISCUSSÃO	45
5.1. Considerações gerais	45
5.2. Análise hemodinâmica	48
5.3. Análise da reposição volêmica	53
5.4. Análise laboratorial	54
5.5. Considerações finais	55
5.5.1. Pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral	55
5.5.2. Mielinólise central pontina	59
5.5.3. Evolução pós-operatória	63
6. CONCLUSÕES	66
7. ANEXO A – Ficha de coleta de dados	67
8. ANEXO B – Tabela 12 (Exames laboratoriais intra-operatórios)	68
9. ANEXO C – Tabela 13 (Exames laboratoriais até o 4º PO)	69
10. REFERÊNCIAS	70
Apêndice	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comportamento da pressão arterial média	24
Figura 2 – Comportamento do índice cardíaco.....	29
Figura 3 - Comportamento do índice de resistência vascular sistêmica.....	31
Figura 4 – Comportamento da pressão venosa central	35
Figura 5 – Comportamento da pressão de artéria pulmonar ocluída.....	35
Figura 6 – Valores médios da infusão de líquidos.....	37
Figura 7 – Evolução do pH sanguíneo intra-operatório.....	40
Figura 8 – Comportamento da pressão de perfusão cerebral do paciente H1.....	43
Figura 9 - Comportamento da pressão de perfusão cerebral do paciente H3.....	44
Figura 10 - Comportamento da pressão de perfusão cerebral do paciente H 14.....	44
Figura 11 –Comportamento da pressão de perfusão cerebral entre Grupo salina hipertônica e o Grupo histórico.....	58
Figura 12 – Categorização dos grupos pelo MELD.....	64
Figura 13 – Sobrevida em 30 dias pós-transplante.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comportamento da pressão arterial média.....	24
Tabela 2 – Análise da síndrome pós-reperusão.....	26
Tabela 3 – Análise da administração de adrenalina	27
Tabela 4 – Comportamento do índice cardíaco.....	29
Tabela 5 – Comportamento do índice de resistência vascular sistêmica.....	32
Tabela 6 – Comportamento das pressões de enchimento cardíaco.....	36
Tabela 7 – Velocidade e quantidade da infusão de líquidos.....	38
Tabela 8 – Comportamento da natremia.....	38
Tabela 9 – Comportamento da cloremia.....	39
Tabela 10 – Comportamento do pH sanguíneo intra-opertório.....	40
Tabela 11 – Comportamento da pressão intracraniana	42

RESUMO

Rocha Filho JA. *Efeitos da solução salina hipertônica na reperfusão hepática em pacientes submetidos ao transplante do fígado*. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 86p

INTRODUÇÃO: No transplante do fígado a reperfusão do enxerto é um momento crítico onde as alterações hemodinâmicas ocorrem com maior frequência e intensidade podendo se associar a mortalidade intra-operatória, à falência de múltiplos órgãos e sistemas, e ao aumento da incidência de não funcionamento do enxerto. Neste estudo testamos a hipótese de que os efeitos benéficos decorrentes da administração da solução salina hipertônica na ressuscitação do choque hemorrágico, considerado fenômeno de isquemia e reperfusão generalizado, possam atenuar os fenômenos hemodinâmicos que sucedem a reperfusão hepática no transplante do fígado. **MÉTODOS:** 30 pacientes adultos submetidos ao transplante hepático na Disciplina de Transplante e Cirurgia do Fígado do HC-FMUSP foram divididos em 2 grupos: Grupo-1 (n =15) recebeu solução salina hipertônica (NaCl a 7,5%), na dose de 4 mL/kg, na velocidade de 20 mL/min em veia central no início da anastomose de veia porta e Grupo- 2 (n =15) recebeu solução salina isotônica nas mesmas condições citadas. As variáveis utilizadas para a análise da hemodinâmica sistêmica foram: pressão arterial média, pressão venosa central e pressão de artéria pulmonar ocluída, índice cardíaco e índice de resistência vascular sistêmica. A análise da pressão intracraniana foi incluída no estudo dos pacientes com hipertensão intracraniana secundária a hepatite fulminante. Os dados foram coletados em 6 tempos: no término da fase de dissecação, no início da fase anepática, após a administração da

solução teste, e no 1º, 5º e 30º minutos após a reperfusão. A síndrome pós-reperfusão foi determinada por três métodos: pela ocorrência de pressão arterial média inferior a 60 mmHg no 1º ou no 5º minuto da reperfusão ou queda maior que 30% do valor pré-reperfusão nos primeiros 5 minutos da reperfusão. **RESULTADOS:** 1) A pressão arterial média no 1º e no 5º minuto da reperfusão no Grupo 1 ($84,9 \pm 12,33$ e $77,4 \pm 4,58$ mmHg) foi significativamente maior que no Grupo 2 ($62,9 \pm 5,22$ e $73,9 \pm 3,47$ mmHg), $p < 0,001$ e $p = 0,046$ respectivamente. 2) A incidência de síndrome pós-reperfusão no Grupo 1 (0.0%) foi significativamente menor que no Grupo 2 (33,33%), $p = 0,021$. 3) O aumento do índice cardíaco imediatamente após o término de infusão da solução teste no Grupo 1 (31,27%) foi significativamente maior que no Grupo 2 (7,54%), $p < 0,001$. 4) O aumento do índice cardíaco após a reperfusão no Grupo 1 (70,42%) foi significativamente menor que no Grupo 2 (125,91%), $p < 0,001$. 5) O índice cardíaco no 5º e no 30º minuto da reperfusão no Grupo 1 ($6,51 \pm 0,81$ e $5,56 \pm 0,86$ L.min⁻¹.m⁻²) foi significativamente menor que no Grupo 2 ($7,41 \pm 0,87$ e $6,34 \pm 0,93$ L.min⁻¹.m⁻²), $p = 0,007$ e $p = 0,024$ respectivamente. 6) O índice cardíaco no 5º e no 30ºminuto da reperfusão quando comparados aos momentos basais (início da cirurgia) apresentou aumentos no Grupo 1 (26,16% e 7,75%) significativamente menores que no Grupo 2 (45,57% e 24,80%), $p = 0,019$ e $p = 0,021$ respectivamente. 7) O índice de resistência vascular sistêmica imediatamente após o término de infusão da solução teste no Grupo 1 apresentou queda de 18,83% enquanto no Grupo 2 foi registrado aumento de 9,21%, $p < 0,001$. 8) A diminuição do índice de resistência vascular sistêmica após a reperfusão no Grupo 1 (44,52%) foi significativamente menor que no Grupo 2 (61,80%), $p < 0,001$. 9) O índice de resistência vascular sistêmica no 5º e no 30º minuto após a reperfusão no

Grupo 1 ($799,35 \pm 131,51$ e $963,10 \pm 171,33$ dyn.s.cm⁻⁵.m⁻²) foi significativamente maior que no Grupo 2 ($652,14 \pm 115,47$ e $831,47 \pm 113,84$ dyn.s.cm⁻⁵.m⁻²), $p= 0,003$ e $p= 0,020$ respectivamente. 10) A infusão de líquidos após a reperfusão no Grupo 1 ($12,80 \pm 1,47$ mL/kg/h) foi significativamente menor que no Grupo 2 ($15,47 \pm 2,23$ mL/kg/h), $p= 0,001$. 11) A natremia média imediatamente após a infusão da solução teste e ao final da cirurgia no Grupo 1 ($152,66 \pm 4,45$ e $148,92 \pm 3,60$ mEq/L) foi significativamente maior que no Grupo 2 ($143,59 \pm 3,92$ e $142,76 \pm 3,17$ mEq/L), $p< 0,001$. 12) A cloremia média imediatamente após a infusão da solução teste e ao final da cirurgia no Grupo 1 ($124,03 \pm 4,01$ e $119,41 \pm 3,04$ mEq/L) foi significativamente maior que no Grupo 2 ($111,20 \pm 3,80$ e $111,93 \pm 6,26$ mEq/L), $p< 0,001$. 13) O pH sanguíneo imediatamente após a infusão da solução teste no Grupo 1 ($7,29 \pm 0,05$) foi significativamente menor que no Grupo 2 ($7,34 \pm 0,06$), $p= 0,039$. 14) A pressão intracraniana diminuiu 48,77% nos pacientes com hipertensão intracraniana após a administração da solução salina hipertônica, efeito que se sustentou até o final da cirurgia. **CONCLUSÕES:** A administração da solução salina hipertônica no transplante do fígado aboliu a síndrome pós-reperfusão, atenuou as alterações hemodinâmicas secundárias a reperfusão hepática e reduziu a necessidade de reposição volêmica.

Descritores: 1.SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA/uso terapêutico
 2.TRANSPLANTE DE FÍGADO 3.REPERFUSÃO 4.ANESTESIA 5.INSUFICIÊNCIA
 HEPÁTICA 6.ENCEFALOPATIA HEPÁTICA 7.HIPERTENSÃO
 INTRACRANIANA 8.PESQUISA BIOMÉDICA

SUMMARY

Rocha Filho JA. *The effects of hypertonic saline solution during the reperfusion phase in clinical orthotopic liver transplantation* [thesis]. São Paulo. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2005. 86p.

INTRODUCTION: The reperfusion phase during orthotopic liver transplantation is a critical event which sometimes promotes profound hemodynamic and cardiac changes that may be responsible for intraoperative death, multiple organ dysfunction syndrome and early graft loss. In the present study we hypothesized that the beneficial effects of hypertonic saline solution infusion during hemorrhagic shock resuscitation, considered as an ischemia and reperfusion phenomenon of the entire organism, may attenuate the hemodynamic instability that follows graft reperfusion during liver transplantation.

METHODS: Thirty adult patients presenting for liver transplantation in Hospital das Clínicas of University of São Paulo Medical School were divided in two groups: Group 1 received hypertonic (7.5%) saline solution (4 mL/kg) at a rate of 20mL/min through a central line at the beginning of portal vein anastomosis; Group 2 received normal saline solution under the same conditions. Hemodynamic profiles were evaluated using mean arterial pressure, central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, cardiac index and systemic vascular resistance index. Intracranial pressure study was included for those patients presenting intracranial hypertension. Data were collected at six different times: at the end of the dissection phase, at the beginning of the anhepatic phase, after the end of test solution infusion, and at 1, 5, and 30 minutes after reperfusion. Postreperfusion syndrome was defined by the occurrence of mean arterial pressure lower than 60mmHg at 1 or 5 minutes after reperfusion, and by a decrease in

mean arterial pressure of more than 30% of the baseline values within the first 5 minutes after reperfusion. **RESULTS:** 1) Mean arterial pressure at 1 and 5 minutes after reperfusion were significantly higher in Group 1 (84.9 ± 12.33 and 77.4 ± 4.58 mmHg) than in Group 2 (62.9 ± 5.22 and 73.9 ± 3.47 mmHg), $p < 0.001$ and $p = 0.046$ respectively. 2) Postreperfusion syndrome was absent in Group 1, but present in 33.33% of patients in Group 2, $p = 0.021$. 3) The cardiac index increase immediately after the test solution infusion was significantly higher in Group 1 (31.27%) than in Group 2 (7.54%), $p < 0.001$. 4) The rise in cardiac index after reperfusion was significantly lower in Group 1 (70.42%) than in Group 2 (125.91%), $p < 0.001$. 5) Cardiac index at 5 and 30 minutes after reperfusion was significantly lower in Group 1 (6.51 ± 0.81 and 5.56 ± 0.86 L.min⁻¹.m⁻²) than in Group 2 (7.41 ± 0.87 and 6.34 ± 0.93 L.min⁻¹.m⁻²), $p = 0.007$ and $p = 0.024$ respectively. 6) When compared to their baseline moments, beginning of surgery, cardiac index at 5 and 30 minutes after reperfusion presented significantly lower increases in Group 1 (26.16% and 7.75%) than in Group 2 (45.57% and 24.80%), $p = 0.019$ and $p = 0.021$ respectively. 7) Systemic vascular resistance index immediately after the test solution infusion dropped by 18.83% in Group 1 while it increased by 9.29% in Group 2, $p < 0.001$. 8) The decrease in systemic vascular resistance index immediately after reperfusion was significantly lower in Group 1 (44.52%) than in Group 2 (61.80%), $p < 0.001$. 9) Systemic vascular resistance index at 5 and 30 minutes after reperfusion were significantly higher in Group 1 (799.35 ± 131.51 and 963.10 ± 171.33 dyn.s.cm⁻⁵.m⁻²) than in Group 2 (652.14 ± 115.47 and 831.47 ± 113.84 dyn.s.cm⁻⁵.m⁻²), $p = 0.003$ and $p = 0.020$ respectively. 10) Fluid requirements after reperfusion were significantly lower in Group 1 (12.80 ± 1.47 mL/kg/h) compared to Group 2 (15.47

± 2.23 mL/kg/h), $p= 0.001$. 11) Serum sodium after the test solution infusion and at the end of surgery was significantly higher in Group 1 (152.66 ± 4.45 and 148.92 ± 3.60 mEq/L) than in Group 2 (143.59 ± 3.92 and 142.76 ± 3.17 mEq/L), $p< 0.001$. 12) Serum chloride after the test solution infusion and at the end of surgery was significantly higher in Group 1 (124.03 ± 4.01 and 119.41 ± 3.04 mEq/L) than in Group 2 (111.20 ± 3.80 and 111.93 ± 6.26 mEq/L), $p< 0.001$. 13) Blood pH immediately after the test solution infusion was significantly lower in Group 1 (7.29 ± 0.05) than in Group 2 (7.34 ± 0.06), $p< 0.039$. 14) In those patients with intracranial hypertension, the intracranial pressure decreased 48.77% immediately after hypertonic saline solution infusion, an effect that was sustained throughout graft reperfusion to the end of the surgical procedure.

CONCLUSIONS: Hypertonic saline solution infusion during orthotopic liver transplantation abolished the postreperfusion syndrome, attenuated the hemodynamic changes secondary to graft reperfusion and lowered fluid requirements.

Descriptors: 1.HYPERTONIC SALINE SOLUTION/therapeutic use 2.LIVER TRANSPLANTATION 3.REPERFUSION 4.ANESTHESIA 5.LIVER FAILURE 6.HEPATIC ENCEPHALOPATHY 7.INTRACRANIAL HYPERTENSION 8.BIOMEDICAL RESEARCH