MARÍLIA D'ELBOUX GUIMARÃES BRESCIA

**Estudo prospectivo aleatorizado comparando a eficiência
clínica dos métodos convencional ou *piggyback* na
drenagem venosa do fígado transplantado**

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

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Paulo Celso Bosco Massarollo

SÃO PAULO

2007

Dedico esta tese e agradeço:

Aos meus avôs, Rodolpho e Vicente, pela herança vocacional;

À minha avó Lydia, pelo exemplo de força e perseverança diante dos desafios da vida;

À minha avó Aparecida, pelo exemplo de dedicação e respeito ao próximo;

Aos meus pais, Heloísa e Geraldo, pelo amor e apoio constantes e pela formação de meu caráter;

Às minhas irmãs, Débora e Fernanda, pelo companheirismo e incentivo incondicionais;

Aos enfermos, razão de meu esforço e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Celso Bosco Massarollo, mestre, tutor, amigo e a quem devo a minha base científica e a oportunidade de crescimento como pesquisadora, médica e pessoa.

Aos cirurgiões transplantadores: Prof. Dr. Sérgio Mies, Dra. Ana Olga Nagano Gomes Fernandes Mies, Dr. Carlos Eduardo Sandoli Baía, Dra. Margareth Pauli Laillée, Dra. Estela Regina Ramos Figueira, Dra. Eloíza Helena Dias Quintela, pela colaboração nas medidas intra-operatórias.

Às enfermeiras Conceição Aparecida Félix Inácio, Wânia Regina Mollo Baía e Adriana da Silva Rodrigues, pela ajuda na aleatorização dos pacientes.

Ao técnico de enfermagem Márcio Moreno Paredes e ao auxiliar de enfermagem Francisco Lúcio Silva Filho, pelo apoio e carinho nos momentos de cansaço.

Ao Prof. Dr. Vergilius José Furtado de Araújo Filho, amigo e exemplo em minha especialidade, pelo constante incentivo na conquista deste título.

Aos inseparáveis amigos que sempre me apoiaram nos momentos difíceis: Ary de Azevedo Marques Neto, Aurélio Yamada, Liliam e Fábio Murate, Guilherme Leme de Souza e Raquel Ajub Moysés.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela confiança no projeto de pesquisa e pelo financiamento deste trabalho (**Processo No. 98/13664-2**).

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

A apresentação desta tese procurou respeitar recomendações nacionais e internacionais de uso habitual. As referências seguem o formato proposto pelo *International Committee of Medical Journals Editors*. As abreviaturas dos títulos dos periódicos estão de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*. Nos demais aspectos formais, procurou-se seguir o *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*, editado pelo Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo^{*}. Entretanto, essa publicação foi utilizada de forma crítica, como fonte de referência, sem entendê-la como uma norma a ser obedecida rigidamente. Assim, foram realizadas pequenas adaptações para adequar o formato final do trabalho às preferências estéticas e às convicções pessoais dos autores.

^{*} 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 Júlia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	<i>i</i>
LISTA DE SÍMBOLOS	<i>ii</i>
RESUMO	<i>iii</i>
SUMMARY	<i>v</i>
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2 – CASUÍSTICA E MÉTODO.....	10
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	16
CAPÍTULO 3 – RESULTADO	18
CAPÍTULO 4 – DISCUSSÃO	29
O INTERESSE PELO TEMA.....	32
A CONCEPÇÃO E A CONDUÇÃO DO ESTUDO	33
O RESULTADO OBTIDO.....	39
DESDOBRAMENTOS DA PESQUISA.....	43
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO.....	45
CAPÍTULO 6 – REFERÊNCIAS.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	área sob a curva
Cr	creatinina sérica
Cr global	creatinina global
DM	modalidade de reconstrução que emprega as VHD e VHM
DME	modalidade de reconstrução que emprega as VHD, VHM e VHE
DVV	derivação veno-venosa
IRA	insuficiência renal aguda
LL	anastomose látero-lateral
ME	modalidade de reconstrução que emprega as VHM e VHE
PAF	polineuropatia amiloidótica familiar
PO	pós-operatório
PPR	pressão de perfusão renal
PVC	pressão venosa central
PVHL	pressão de veia hepática livre
TIPS	“shunt” porto-sistêmico transjugular intra-hepático
Tx	transplante de fígado
VCI	veia cava inferior
VHD	veia hepática direita
VHE	veia hepática esquerda
VHM	veia hepática média
vs	<i>versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

α	nível de significância
cm	centímetro
dL	decilitro
dp	desvio padrão
F	French
mg	miligrama
mL	mililitro
min	minuto
mm Hg	milímetro de mercúrio
p	nível descritivo
p^a	nível descritivo ajustado
λ^2	qui-quadrado

RESUMO

Brescia MDG. Estudo prospectivo aleatorizado comparando a eficiência clínica dos métodos convencional ou *piggyback* na drenagem venosa do fígado transplantado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 64p.

O objetivo desta pesquisa é comparar a eficiência clínica dos métodos convencional ou *piggyback* de transplante de fígado (Tx) na reconstrução do efluxo venoso do enxerto. Adicionalmente, pretende-se comparar a eficácia da drenagem venosa do enxerto hepático em diferentes modalidades do método *piggyback*. Foram estudados 32 pacientes submetidos a Tx pelo método convencional (n=15) ou *piggyback* (n=17). A pressão da veia hepática livre (PVHL) foi medida por catéter introduzido na veia hepática direita (VHD) do enxerto e a pressão venosa central (PVC) por catéter de Swan-Ganz. As medidas de pressão foram realizadas após a revascularização do enxerto. Gradiente PVHL-PVC superior a 3 mm Hg foi encontrado em 26,7% (4/15) no grupo convencional e 17,6% (3/17) no grupo *piggyback* (p=0,678). A mediana do gradiente PVC-PVHL foi de 2 mm Hg (0–8 mm Hg) no grupo convencional e 3 mm Hg (0–7 mm Hg) no *piggyback* (p=0,734). A creatinina sérica (Cr) foi medida no pré-operatório, do 1º ao 7º dia pós-operatório (PO) e no 14º, 21º e 28º PO. A Cr global pós-operatória, calculada pela área sob a curva da Cr vs tempo, foi significativamente maior no grupo convencional ($2,04 \pm 0,89$ vs. $1,41 \pm 0,44$ mg/dL; p=0,02). Não

houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à ocorrência de insuficiência renal aguda ($p=0,120$), definida como $Cr \geq 2,0$ mg/dL, quanto ao desenvolvimento de ascite maciça ($p=1,000$) e em relação à sobrevida dos pacientes ($p=0,316$). O gradiente PVHL-PVC foi significativamente menor nos casos em que o óstio da VHD é utilizado para reconstrução da via de drenagem venosa no Tx *piggyback* ($1,4 \pm 1,4$ mm Hg vs. $3,9 \pm 1,7$ mm Hg; $p=0,005$). Conclui-se que pacientes submetidos a Tx pelos métodos convencional e *piggyback* apresentam resultados semelhantes em relação à drenagem venosa do enxerto, ao desenvolvimento de ascite e à sobrevida. Os valores de Cr no PO imediato são significativamente maiores no método convencional. Nos pacientes submetidos a Tx pelo método *piggyback*, o gradiente PVHL-PVC é menor nos casos em que o óstio da VHD do receptor é incluído para implantação da VCI do enxerto.

Descritores: TRANSPLANTE DE FÍGADO / métodos, ENSAIOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATÓRIOS, ESTUDOS PROSPECTIVOS, EFICIÊNCIA, PRESSÃO VENOSA, VEIAS HEPÁTICAS.

SUMMARY

Brescia MDG. Prospective randomized trial comparing the clinical efficiency of conventional *versus* piggyback method in venous drainage of the transplanted liver [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 64p.

The aim of this study is to compare the clinical efficiency of hepatic venous outflow reconstruction in conventional and piggyback method of liver transplantation (LTx). The efficacy of the different types of reconstruction of venous drainage in the piggyback liver transplantation was analyzed by a second purpose. Thirty two patients submitted to LTx by conventional method (n=15) or piggyback method (n=17) were studied. Free hepatic venous pressure (FHVP) was measured using a catheter introduced in right hepatic vein (RHV). Central venous pressure (CVP) was obtained through Swan-Ganz catheter. Pressure measurements were performed after graft reperfusion. A FHVP-CVP gradient higher than 3 mm Hg was observed in 26.7% (4/15) of the conventional and in 17.6% (3/17) of the piggyback patients (p=0.678). Median FHVP-CPV gradient value was 2 mm Hg (0–8 mm Hg) in the conventional and 3 mm Hg (0–7 mm Hg) in the piggyback group (p=0.734). Serum creatinine (Cr) was measured on postoperative days 1 to 7, 14, 21 and 28. Postoperative overall Cr, calculated by area under the curve of Cr vs. time, was significantly higher in conventional group (2.04 ± 0.89 vs. 1.41 ± 0.44 mg/dL; p=0.02). There is no significant difference

between the groups regarding occurrence of acute renal failure ($p=0,120$), defined by $Cr \geq 2,0$ mg/dL, development of massive ascites ($p=1,000$) and patient survival ($p=0,316$). In piggyback LTx patients, FHVP-CVP gradient was significantly lower when the ostium of the RHV of the recipient is used for venous drainage reconstruction (1.4 ± 1.4 mm Hg vs. 3.9 ± 1.7 mm Hg; $p=0.005$). In conclusion, patients submitted to conventional or piggyback method of LTx have similar results regarding venous outflow, development of ascites and survival. The postoperative Cr values are significantly higher in conventional method. Patients submitted to piggyback LTx present a lower FHVP-CVP gradient when the ostium of the RHV of the recipient is included for implantation of the graft inferior vena cava.

Keywords: LIVER TRANSPLANTATION / methods, RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS, PROSPECTIVE STUDIES, EFFICIENCY, VENOUS PRESSURE, HEPATIC VEINS.

Capítulo 1 – Introdução

Em saúde pública, a avaliação da qualidade de intervenções médicas envolve o balanço entre benefícios, riscos e custos do tratamento.¹ Sob essa perspectiva, o julgamento técnico sobre os efeitos de um procedimento deve considerar atributos como eficácia e eficiência.¹ Eficácia é habitualmente definida apenas em relação ao cumprimento de objetivos propostos, ou seja, é “eficaz” o que produz o efeito desejado.¹ Já o conceito de eficiência é mais amplo, envolvendo a relação entre o resultado obtido e variáveis que analisam esforço (insumos), dispêndio (custos) e efeitos adversos (riscos).^{1,2,3,4,5} Desta forma, uma intervenção pode ser eficaz sem ser eficiente.

Em situações médicas, as relações custo/benefício e insumo/benefício são instrumentos para avaliar a eficiência econômica, ou seja, a competência para produzir resultados com um dispêndio mínimo de recursos e esforços.^{3,5} Já a eficiência clínica pode ser avaliada pela relação risco/benefício.^{1,2} No presente estudo, este é o aspecto de interesse.

No transplante de fígado (Tx), a reconstrução da via de efluxo venoso deve, idealmente, prevenir alterações hemodinâmicas tanto durante como após a implantação do enxerto. Na fase anepática, o estado hemodinâmico do receptor pode ser afetado por reduções do retorno venoso durante o pinçamento da veia cava inferior (VCI), necessário para confecção da anastomose venosa.^{6,7,8,9,10} Após a revascularização do fígado, a ocorrência de bloqueio da drenagem venosa do enxerto pode determinar mortalidade de até 24%,^{6,11,12} devido ao desenvolvimento de ascite,^{13,14,15} disfunção renal,^{15,16,17,18} e disfunção do enxerto.^{19,20} Nos pacientes com essas

manifestações, a suspeita clínica de bloqueio do efluxo venoso pode ser confirmada pela avaliação do gradiente entre a pressão de veia hepática livre (PVHL) e a pressão venosa central (PVC).^{13,21} Na maioria dos métodos de reconstrução empregados no Tx, a estratégia utilizada para a obtenção de estabilidade hemodinâmica durante a implantação do enxerto implica dificuldades para preservar o efluxo venoso do fígado pós-revascularização.

Na técnica dita *convencional*, o fígado é retirado em bloco junto com a porção retro-hepática da VCI, interrompendo o retorno venoso da porção infra-diafragmática durante o período entre o término da hepatectomia e a revascularização do enxerto hepático.^{22,23} Essa manobra determina alterações hemodinâmicas locorregionais (congestão das veias renais) e sistêmicas (queda da pressão arterial),^{7,24,25,26,27} reduzindo severamente a pressão de perfusão renal (PPR), o que aumenta o risco de desenvolvimento de insuficiência renal no período pós-operatório.^{25,27} Para evitar essas consequências, três alternativas podem ser utilizadas. A primeira é a infusão de fluidos durante a fase anepática.^{7,28} Embora essa abordagem compense a queda do débito cardíaco, tem o inconveniente de manter a estagnação do sangue nos leitos venosos congestos, revertendo apenas parcialmente a queda da PPR.²⁹ Adicionalmente, a elevação repentina da volemia, após a liberação do retorno venoso, pode ocasionar edema pulmonar.⁷

Em 1984, Shaw e cols.⁷ propuseram o uso rotineiro de uma derivação veno-venosa (DVV) temporária pela qual o sangue proveniente da VCI e da veia porta é devolvido no território da veia cava superior, por meio de uma bomba centrífuga de circulação extra-corpórea (Figura 1).

Figura 1. Transplante de fígado pelo método convencional. O fígado do receptor é retirado em bloco com a porção retro-hepática da veia cava inferior (VCI). Durante a fase anepática, o retorno venoso da VCI e da veia porta é mantido por meio de uma bomba centrífuga que desvia o sangue para o território da veia cava superior.

A DVV traz o benefício de manter a estabilidade hemodinâmica durante a fase anepática^{26,30,31} sem a necessidade de administração de fluidos para manutenção da pré-carga e do débito cardíaco²⁶, ao mesmo tempo que descomprime a VCI, reduzindo o risco de insuficiência renal.^{25,26,32} Apesar destas vantagens, até 30% dos pacientes desenvolvem complicações maiores ou menores da DVV,^{25,26} como embolia gasosa, tromboembolismo pulmonar e formação de fístulas linfáticas nas regiões axilar e inguinal, onde são realizadas incisões para colocação dos cateteres.^{23,26,33,34,35,36,37} Adicionalmente, existe o inconveniente dos custos

da bomba, dos circuitos e da operação do equipamento.^{26,38} Por essas razões, o uso de DVV no Tx convencional tornou-se controverso à medida que foram desenvolvidas opções clínicas e cirúrgicas.^{26,28,31,33,37,38,39} Mais recentemente, procura-se manter a pressão arterial durante o pinçamento completo da VCI com a administração de drogas vasopressoras, o que limita a administração de expansão volêmica para manter a pré-carga, a congestão pulmonar e a queda da PPR.²⁸

As repercussões hemodinâmicas da fase anepática do Tx convencional contrastam com a praticidade técnica e os bons resultados da reconstrução da via de efluxo venoso nesse método. Esta é realizada pela interposição, entre os cotos das porções supra e infra-hepáticas da VCI do receptor, de um segmento de VCI do doador falecido que acompanha sistematicamente o enxerto hepático (Figura 2).

Figura 2. Implantação do enxerto no transplante de fígado pelo método convencional. O enxerto hepático é acompanhado de um segmento de veia cava inferior do doador que substitui a porção do vaso que é ressecada junto com o fígado do receptor. A reconstrução da veia cava inferior é realizada por meio de duas anastomoses, acima e abaixo do fígado.

No final da década de 80, retomou-se a realização do Tx com preservação da porção retro-hepática da VCI do receptor,⁴³ descrita originalmente por Calne e Williams em 1968.⁴⁴ Desta forma, o fluxo pela VCI é mantido de forma mais fisiológica, eliminando-se a necessidade de DVV.^{8,9,23,45} Nesse método, a via de drenagem venosa do fígado é reconstituída por meio de uma única anastomose realizada entre a VCI do enxerto e a do receptor (Figura 3), o que reduz o tempo de isquemia quente do enxerto.^{46,47}

Figura 3. Implantação do enxerto no transplante de fígado pelo método *piggyback*. A via de drenagem venosa é reconstituída por meio de uma única anastomose realizada entre a veia cava inferior do enxerto e a do receptor.

Após a implantação, o fígado transplantado se dispõe como um apêndice, “cavalgando” a VCI do receptor, como se estivesse sendo carregado pelo vaso. Essa peculiaridade levou à denominação do método como “*piggyback*”, termo que, infelizmente, não tem um equivalente na língua portuguesa e que, em inglês, segundo o *The American Heritage Dictionary of the English Language*,⁴⁸ significa “um passeio nos ombros ou nas costas”.

Em comparações realizadas com o método convencional, o Tx *piggyback* permite maior estabilidade hemodinâmica durante a fase anepática⁴⁹ e redução do consumo de hemoderivados^{33,47,50,51,52} e da incidência de insuficiência renal.^{17,46,51} Por outro lado, essas vantagens contrapõem-se à possibilidade de um maior risco de dificuldade na drenagem venosa do fígado.^{41,42,53,54,55}

Cirera e cols.¹³ encontraram uma incidência três vezes maior de ascite maciça após o Tx *piggyback* do que no convencional (9,1% vs 3,3%). Nos pacientes com essa complicação, o gradiente PVHL-PVC foi significativamente maior ($10,4 \pm 3,7$ vs $5,6 \pm 4,6$ mm Hg; $p < 0,01$), sugerindo uma causa hemodinâmica para o fenômeno. Vários estudos, entretanto, relatam incidência de bloqueio de efluxo inferior a 4% no Tx *piggyback*.^{12,19,42,50,53,56} A discrepância entre as frequências relatadas de bloqueio de efluxo venoso no método *piggyback* em relação ao convencional pode estar relacionada à variabilidade dos métodos propostos para reconstrução no Tx *piggyback*.^{20,57}

Na verdade, o termo genérico “*piggyback*” reúne diferentes métodos de reconstrução da via efluxo venoso que, além da preservação da VCI do receptor, têm em comum a possibilidade de pinçamento apenas parcial da VCI do receptor durante a fase anepática.^{8,23,47} Existem descrições de implantação da porção supra-hepática da VCI do doador no óstio de uma, duas ou três veias hepáticas principais do receptor,^{21,42,43,58} bem como de anastomose direta, látero-lateral (LL),^{8,9,56,59,60} entre a porção retro-hepática da VCI do enxerto e do receptor (Figura 4). É possível que, por um lado, a confecção de anastomoses mais amplas exija pinçamento mais pronunciado da VCI e, por outro, apresente menor possibilidade estenose da via de efluxo.

É interessante notar que as manifestações clínicas da redução do retorno venoso durante a fase anepática, como o desenvolvimento de insuficiência renal, podem ser semelhantes às do bloqueio da via de efluxo venoso do enxerto após a revascularização. Assim, a comparação da eficiência dos métodos de reconstrução da drenagem venosa do fígado deve ser baseada não apenas em variáveis hemodinâmicas, mas também na avaliação de eventos clínicos adversos.

O objetivo desta pesquisa é comparar, por meio de estudo prospectivo e aleatorizado, a eficiência clínica dos métodos convencional ou *piggyback* de Tx na reconstrução do efluxo venoso do enxerto. Adicionalmente, pretende-se comparar a eficácia da drenagem venosa do enxerto hepático em diferentes modalidades do método *piggyback*.

Figura 4. Alternativas de reconstrução da via de drenagem venosa do enxerto no método *piggyback* de transplante de fígado. A- Reconstrução em que são utilizadas as veias hepáticas média e esquerda do receptor (ME). Note que o pinçamento vascular é realizado na origem do tronco único. B- Reconstrução com as três veias hepáticas (DME). C- Reconstrução utilizando as veias hepáticas direita e média (DM). Note o posicionamento anteriorizado da boca anastomótica. D- Anastomose látero-lateral (LL) entre as porções retro-hepáticas da veia cava inferior do enxerto e do receptor.

Capítulo 2 – Casuística e Método

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) e todos os participantes assinaram um documento de “Consentimento Livre e Esclarecido”. Foram estudados 32 pacientes, recrutados entre os receptores de transplante hepático operados pela Unidade de Fígado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre 8 de outubro de 1999 e 30 de setembro de 2000. Os participantes foram divididos por meio de sorteio em dois grupos: convencional e *piggyback*. Vários desses pacientes também fizeram parte de um ensaio clínico maior que comparou alterações pulmonares em pacientes operados pelos métodos convencional com DVV e *piggyback*.²³

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a primeiro Tx eletivo, nos quais não havia razões clínicas ou técnicas que justificassem a opção preferencial pelo método convencional ou *piggyback*. Assim, foram excluídos pacientes submetidos a Tx intervivos,⁶¹ nos quais a VCI é rotineiramente preservada, e portadores de polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) que, no serviço, são rotineiramente submetidos a Tx convencional.^{62,63} Também foram excluídos os casos nos quais houve necessidade de mudança de método operatório definido pela aleatorização e os submetidos a transplante combinado de fígado com outro órgão.

O processo de aleatorização dos participantes foi conduzido por um grupo de enfermeiros que não faziam parte da equipe cirúrgica escalada para o procedimento. O sorteio foi feito por lançamento de moeda, por meio de "cara ou coroa". A cada caso, a aleatorização foi estratificada de acordo com a escala de Child-Pugh,⁶⁴ calculada imediatamente antes da cirurgia. A estratificação foi realizada por aleatorização em blocos a partir de cada classe de pacientes (Child-Pugh A, B ou C), utilizando blocos de tamanho 2 e uma razão de alocação de um para um.^{65,66} Assim, enquanto o primeiro paciente de cada classe de Child-Pugh foi efetivamente aleatorizado, o segundo foi automaticamente alocado para o método operatório contrário, formando um par. Apesar disso, os investigadores não puderam influenciar a seleção do segundo receptor, devido aos critérios de alocação de órgãos utilizados no Brasil no período de constituição da casuística.⁶⁷ De acordo com a legislação brasileira vigente na época da realização do estudo, quando um doador cadáver era "disponibilizado", o receptor do enxerto hepático era selecionado pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo dentre os integrantes de uma lista de espera regional formada pelos candidatos a Tx. Prioridade médica era conferida somente para casos de insuficiência hepática fulminante ou com necessidade de retransplante emergencial, situações excluídas da pesquisa. Se não houvesse receptores compatíveis nestas categorias, o fígado era oferecido para os pacientes listados de acordo com a identidade do grupo sanguíneo ABO e com o tempo de espera na lista. Assim, embora a ordem dos pacientes pudesse ser conhecida, a distribuição, segundo quatro grupos sangüíneos distintos,

gerou um obstáculo maior para a previsão de quem seria o próximo paciente em relação ao que seria obtido, caso tivessem sido utilizados blocos de tamanho quatro.⁶⁵

As cirurgias do doador e do receptor foram realizadas com pequenas adaptações à técnica habitual, para permitir a avaliação do gradiente PVHL-PVC, nos dois grupos. No método convencional, a VCI foi pinçada durante a fase anepática, e o retorno venoso foi mantido por meio de DVV porto-fêmoro-axilar com bomba centrífuga de circulação extra-corpórea.²⁷ Nesses casos, a reconstrução da VCI foi realizada por meio de anastomose término-terminal acima e abaixo do fígado. No método *piggyback*, a VCI não foi pinçada em nenhum caso. O método de implantação da VCI do enxerto na VCI do receptor não foi padronizado, sendo definido durante o procedimento pelo cirurgião responsável. Nos dois grupos, todos os pacientes foram submetidos à revascularização arterial e portal simultâneas, seguindo a rotina do serviço.⁶⁸

A PVHL foi medida por meio de catéter de polietileno 8F, com extremidade distal multiperfurada, que foi posicionada na veia hepática direita (VHD) do enxerto durante o preparo *ex situ* na bancada.⁶⁹ A extremidade proximal deste catéter foi exteriorizada na porção infra-hepática da VCI (Figura 5). No grupo convencional, a exteriorização foi realizada através da linha de anastomose. No grupo *piggyback*, a VCI foi ligada ao redor do catéter. A PVC foi obtida por meio de catéter de Swan-Ganz (Figura 6). As medidas de PVHL e PCV foram realizadas uma única vez, após a conclusão da anastomose biliar.

Figura 5. Posicionamento do catéter na veia hepática direita do enxerto para medida de pressão. A extremidade proximal do catéter foi exteriorizada na porção infra-hepática da veia cava inferior (VCI) do enxerto: no grupo convencional (à esquerda), através da linha de anastomose; no grupo *piggyback* (à direita), a VCI foi ligada ao redor do catéter.

Figura 6. Medida das pressões de veia hepática livre (PVHL), por catéter posicionado na veia hepática direita, e da pressão venosa central (PVC), por meio de catéter de Swan-Ganz. As medidas foram obtidas com o mesmo transdutor, estipulando-se como nível de referência zero a linha axilar média.

Todas as medidas foram obtidas com o mesmo transdutor, estipulando-se como nível de referência zero a linha axilar média. A medida das pressões foi realizada em apnéia, para evitar que as incursões respiratórias do paciente determinassem oscilações na curva pressórica. Nos casos em que persistiram oscilações, apesar dessa manobra, foi registrada a média aritmética dos valores máximo e mínimo observados. Foi considerado “bloqueio venoso hepático” a existência de gradiente PVHL-PVC superior a 3 mm Hg.²¹

Foram feitas medidas de creatinina sérica (Cr) no pré-operatório (imediatamente antes da cirurgia), do 1º ao 7º dia pós-operatório (PO) e no 14º, 21º e 28º PO. A ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA) foi definida como pico PO de Cr $\geq 2,0$ mg/dL.¹⁶ Para cada indivíduo, a área sob a curva da Cr vs tempo (ASC), calculada pelo método trapezoidal,⁷⁰ e dividida pelo tempo de observação PO (28 dias), foi utilizada como parâmetro da “Cr global”. Os pacientes foram classificados quanto ao desenvolvimento de ascite maciça no PO. Considerou-se como ascite maciça o acúmulo de líquido abdominal em volume superior a 500 ml/dia por mais de 30 dias,¹³ avaliado através do peso corpóreo, do débito dos drenos abdominais ou de paracentese.⁷¹

A situação dos pacientes foi acompanhada até 30 de junho de 2006, sendo anotada a data de óbito dos que faleceram.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra foi estimado em 32 indivíduos por meio do programa *Sample Power*, versão 1.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), procurando detectar uma diferença de pelo menos 1,0 mm Hg entre o gradiente PVHL-PVC dos grupos convencional e *piggyback*, estimando-se o desvio padrão em 0,9 mm Hg,²¹ e fixando-se o nível de significância em 5% ($\alpha = 0,05$). Com a amostra proposta, o poder do estudo foi estimado em 86,0%.

Foram comparados os grupos convencional e *piggyback*. Adicionalmente, foram comparadas as diferentes modalidades empregadas para reconstrução do efluxo venoso nos pacientes submetidos a Tx *piggyback*.

As variáveis quantitativas foram comparadas, nos casos em que a distribuição era normal, por meio do teste “t” de Student, da ANOVA ou do método de comparações múltiplas de Bonferroni. Quando essa condição não ocorreu, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As variáveis qualitativas foram comparadas, entre os dois grupos, por meio do teste χ^2 de Pearson, quando nenhuma frequência esperada era menor que 5. Quando essa situação ocorreu, foi utilizado o teste exato de Fisher. A análise do comportamento temporal da sobrevida dos pacientes foi realizada por meio de construção de curvas atuariais de Kaplan-Meier.⁷² A sobrevida atuarial nos grupos convencional e *piggyback* foi comparada utilizando-se o teste de Cox-Mantel (log-rank).⁶⁵

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *SPSS for Windows*, versão 9.0 (*Statistical Package for the Social Sciences Inc.*, Chicago, IL, EUA). Foi utilizado um nível de significância de 5%. Os valores são expressos em média $\pm$ desvio padrão (dp).

Capítulo 3 – Resultado

As etapas da constituição da casuística estão ilustradas na Figura 7. Foram realizados 64 Tx no período de recrutamento. Destes, dezenove casos não preencheram os critérios de inclusão, sendo considerados inelegíveis (Tabela 1). Outros três pacientes recusaram a participação no estudo. Os demais quarenta e dois pacientes, que concordaram, foram aleatorizados imediatamente antes da cirurgia. Entretanto, dez casos foram excluídos após a aleatorização: quatro por deslocamento do catéter de medida de pressão da VHD; dois nos quais, durante o Tx, houve necessidade de mudança do método operatório previsto pela aleatorização; dois por óbito intra-operatório; um por instabilidade hemodinâmica; e um por extravio dos dados (Tabela 2). Assim, 32 casos foram efetivamente estudados, sendo 15 do grupo convencional e 17 do grupo *piggyback*. Os diagnósticos dos pacientes são apresentados na Tabela 3. Os dados demográficos dos pacientes dos dois grupos são comparados na Tabela 4.

No grupo *piggyback*, a porção supra-hepática da VCI do enxerto foi anastomosada com as veias hepáticas média e esquerda (ME) em 3 casos; com as veias hepáticas direita e média (DM) em 5 casos; com as veias direita, média e esquerda (DME) em 5 casos e por meio de anastomose LL entre a veia cava do enxerto e do receptor em 4 casos. Não foram colocados drenos abdominais em nenhum paciente.⁷³

Figura 7. Diagrama de fluxo mostrando as etapas de seleção, recrutamento e alocação de pacientes para a constituição da casuística.

Tabela 1. CAUSAS DE INELEGIBILIDADE DE 19 PACIENTES TRANSPLANTADOS DURANTE O PERÍODO DE ESTUDO QUE NÃO SATISFIZERAM OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Causa de inelegibilidade	n
Idade inferior a 18 anos	1
Retransplante de fígado	3
Falência hepática aguda	5
Transplante <i>intervivos</i>	3
Opção preferencial pelo transplante convencional	
TIPS mal posicionado	1
Hepatomegalia extensa	
Doença Policística	1
Doença de Gouchet	1
Síndrome de Budd-Chiari	1
Polineuropatia Amiloidótica Familiar	3
TIPS="shunt" porto-sistêmico transjugular intra-hepático	

Tabela 2. CAUSAS DE EXCLUSÃO DE CASOS ALEATORIZADOS

CAUSA DE EXCLUSÃO	MÉTODO	
	Convencional	<i>Piggyback</i>
Óbito intra-operatório	2	0
Perda do posicionamento do catéter	2	2
Mudança no método operatório	0	1
Perda do protocolo	1	0
Instabilidade hemodinâmica	0	2

Tabela 3. DIAGNÓSTICO PRIMÁRIO DOS PACIENTES

Diagnóstico	Convencional (n = 15)	<i>Piggyback</i> (n = 17)	Total (n = 32)
Hepatite C	7	7	14
Hepatite B	1	2	3
Hepatites C e B	1	0	1
Cirrose alcoólica	3	0	3
Hepatites C e álcool	0	1	1
Hepatite C e B e álcool	0	1	1
Colangite esclerosante primária	1	2	3
Cirrose biliar primária	0	2	2
Doença ductopênica	1	0	1
Hepatite auto-imune	1	0	1
Cirrose criptogênica	0	2	2

A medida das pressões da veia hepática e do átrio direito foi realizada, em média, 174,0 ± 87,1 minutos após a revascularização do enxerto. Os valores observados do gradiente PVHL-PVC nos grupos convencional e *piggyback* são mostrados na Figura 8. O valor médio do gradiente foi de 2,43± 2,68 vs 2,41±1,94 mm Hg, respectivamente. Foi verificado gradiente PVHL-PVC superior a 3 mm Hg em 26,7 % dos casos (4/15) no grupo convencional e em 17,6 % dos casos (3/17), no grupo *piggyback*. Não há diferença estatisticamente significativa entre estas proporções (p=0,678).

A distribuição dos valores do gradiente PVHL-PVC no grupo convencional e no *piggyback* é mostrada na Figura 9, por meio de gráfico

“box-plot”. O valor mediano do gradiente PVHL-PVC é de 2 mm Hg no grupo convencional (limites 0-8 mm Hg) e de 3 mm Hg, no grupo *piggyback* (limites 0-7 mm Hg), não havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,734$).

Tabela 4. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Característica	Convencional (n = 15)	<i>Piggyback</i> (n = 17)	p
Sexo (masculino/feminino)	11/4	11/6	0,712
Idade (anos)			
média $\pm$ dp	47,8 $\pm$ 2,9	46,6 $\pm$ 2,7	0,761
mediana (limites)	47,0 (28-70)	48,0 (18-64)	—
Child-Pugh			—
A	1	1	
B	10	12	
C	4	4	
MELD			
média $\pm$ dp	14,3 $\pm$ 1,5	14,3 $\pm$ 4,2	0,970
mediana (limites)	12,8 (6,8-24,8)	13,9 (7,6-21,2)	—
Cr pré-operatória (mg/dL)			
média $\pm$ dp	1,2 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,5	—
mediana (limites)	1,0 (0,5-1,5)	0,8 (0,6-2,6)	0,469
Δt operatório (min)			
média $\pm$ dp	724 $\pm$ 115	649 $\pm$ 157	0,139
mediana (limites)	690 (555-925)	600 (435-960)	—
Δt isquemia fria (min)			
média $\pm$ dp	555 $\pm$ 161	582 $\pm$ 173	0,649
mediana (limites)	530 (261-890)	550 (340-900)	—
Δt=tempo

Figura 8. Valores individuais (quadrados menores) e médios (quadrados maiores) do gradiente entre a pressão de veia hepática livre (PVHL) e a pressão venosa central (PVC) nos grupos convencional e *piggyback*. As barras representam o desvio padrão.

Figura 9. Gráfico “box-plot” do gradiente entre a pressão de veia hepática livre (PVHL) e a pressão venosa central (PVC) nos grupos convencional e *piggyback*. Não há diferença estatisticamente significante entre os dois grupos ($p=0,734$).

A ocorrência de insuficiência renal aguda foi de 80% (12/15) no grupo convencional e 47% (8/17) no *piggyback* ($p=0,120$). A Figura 10 apresenta os valores médios da Cr no pré-operatório e do 1º PO ao 28º PO nos grupos convencional e *piggyback*. Há diferença estatisticamente significante entre Cr global dos grupos convencional e *piggyback* ($2,04 \pm 0,98$ vs $1,40 \pm 0,50$ mg/dL; $p=0,040$). Essa diferença persiste signifiante no 28º PO ($2,04 \pm 0,89$ vs $1,41 \pm 0,44$ mg/dL; $p=0,022$). Não há diferença estatisticamente significante entre os grupos convencional (1/15 casos) e *piggyback* (2/17 casos) quanto ao desenvolvimento de ascite ($p=1,000$).

As curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes dos grupos convencional e *piggyback* são mostradas na Figura 11. A sobrevida de 1, 3 e 5 anos foi 93%, 80% e 80% no grupo convencional e de 94%, 88% e 82% no grupo *piggyback*, respectivamente ($p=0,316$).

Figura 10. Valores médios de creatinina sérica no pré-operatório e do 1º ao 28º dia pós-operatório. As barras representam o desvio padrão.

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida atuarial dos pacientes dos grupos convencional e *piggyback*. Não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,316$)

Os valores do gradiente PVHL-PVC observados nas diferentes formas de reconstrução utilizadas nos pacientes do grupo *piggyback* são mostrados na Figura 12. A comparação do gradiente PVHL-PVC por meio de análise de variância (ANOVA) mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os quatro tipos de reconstrução empregados do método *piggyback* ($p=0,039$). Nas comparações múltiplas, duas a duas, realizadas pelo teste "t" de Student (Tabela 5), o gradiente PVHL-PVC observado na reconstrução LL foi semelhante ao da reconstrução ME ($p=0,459$) e significativamente maior que o das reconstruções DM ($p=0,037$) e DME ($p=0,009$). Entretanto, após o ajuste para comparações múltiplas pelo teste de Bonferroni, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi isolada (Tabela 5).

Figura 12. Valores individuais do gradiente entre a pressão de veia hepática livre (PVHL) e a pressão venosa central (PVC) nas reconstruções do grupo *piggyback* utilizando as veias hepáticas média e esquerda (ME), direita, média e esquerda (DME), direita e média (DM) e na anastomose látero-lateral da veia cava inferior do enxerto e do receptor (LL).

Tabela 5. COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS

Comparações	Diferença média	p	p ^a	Intervalo de confiança 95% ^a	
				Limite inferior	Limite superior
LL vs. ME	0,9167	0,459	1,000	-2,8190	4,6524
LL vs. DM	2,4500	0,037	0,223	-0,8311	5,7311
LL vs. DME	3,2500	0,009	0,053	-0,0311	6,5311
ME vs. DM	1,5333	0,205	1,000	-2,0387	5,1053
ME vs. DME	2,3333	0,063	0,380	-1,2387	5,9053
DM vs. DME	0,8000	0,436	1,000	-2,2935	3,8935

^a = ajustado para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni

ME= modalidade de reconstrução que emprega as veias hepáticas média e esquerda do receptor; LL= anastomose látero-lateral entre a VCI do receptor e a do enxerto; DME= modalidade de reconstrução que emprega as veias hepáticas direita, média e esquerda do receptor e DM= modalidade de reconstrução que emprega as veias hepáticas direita e média do receptor.

Para aumentar o poder do teste, optou-se por reunir em um grupo as reconstruções LL e ME, que foram semelhante no teste "t" de Student, e em outro, as reconstruções DM e DME, que apresentam a característica comum de incluir o óstio da VHD do receptor para anastomose com a porção supra-hepática da VCI do enxerto. Nessa análise, o gradiente PVHL-PVC foi significativamente menor nos 10 casos em que a VHD foi utilizada para implantação da veia cava do enxerto (DME e DM) do que nos 7 casos nos quais foram utilizadas as reconstruções ME ou LL ($1,4 \pm 1,4$ mm Hg vs. $3,9 \pm 1,7$ mm Hg; $p = 0,005$).

Capítulo 4 – Discussão

A porção retro-hepática da VCI recebe diversas tributárias que drenam o segmento I do fígado além das três veias hepáticas principais: direita, média e esquerda. O número, o calibre e a posição posterior desses vasos em relação ao fígado determinam dificuldade na sua abordagem cirúrgica. Por essa razão, quando foi estabelecida a padronização inicial do Tx, preferiu-se pinçar a VCI acima e abaixo do fígado e ressecar a porção retro-hepática do vaso junto com o órgão, evitando-se os riscos de seu isolamento. Entretanto, observou-se que a maior segurança técnica obtida com essa manobra determinava alterações hemodinâmicas severas, com redução de 50% no débito cardíaco, acompanhada de aumento de 75% a 90% da resistência vascular periférica.^{7,24}

As tentativas de manutenção do retorno venoso utilizando desvios passivos apresentaram alto risco de tromboembolismo.²² As primeiras experiências com sistemas de desvio ativo do sangue da VCI por meio de bombas tradicionais de circulação extra-corpórea, com sistema de rolete, exigiam anticoagulação dos pacientes, agravando alterações da crase sangüínea que são características da doença hepática crônica terminal.^{74,75} O advento de um sistema de circulação extra-corpórea com bomba centrífuga, que diminuía o traumatismo dos elementos figurados do sangue e dispensava o uso de anticoagulantes, veio possibilitar o emprego de um desvio mais seguro.²⁷ Sua aplicação no Tx, proposta por Shaw e cols.,⁷ em 1984, teve rápida aceitação, sendo utilizada rotineiramente por 91% dos centros transplantadores da América do Norte, em 1987.²⁶ Este foi o método

empregado pela Unidade de Fígado do HCFMUSP, em 1985, no primeiro Tx bem sucedido no Brasil.⁶⁷

A preservação da porção retro-hepática da VCI não é de descrição recente, tendo sido utilizada por Calne e Williams,⁴⁴ em 1967, num dos primeiros Tx realizados em Cambridge. Na ocasião, os autores idealizaram essa alternativa para contornar o desafio de transplantar, para um receptor adulto, o fígado proveniente de uma criança, o que determinava uma grande desproporção entre os perímetros da VCI do enxerto e do receptor. Optaram, então, pela liberação do fígado nativo da VCI do receptor, a qual foi preservada. A reconstrução do efluxo venoso foi realizada pela implantação da porção supra-hepática da VCI do enxerto no óstio formado pela união da veia hepática média (VHM) e da veia hepática esquerda (VHE) do receptor.

No final da década de 80, essa manobra foi retomada por Tsakis e cols.,⁴³ na tentativa, mais uma vez, de contornar dificuldades técnicas, como em casos de desproporção de diâmetro entre a VCI do enxerto e do receptor. Na mesma época, o método foi utilizado no Brasil, pela Unidade de Fígado, para transplantar um enxerto que, por ser proveniente de doador vivo, era desprovido de VCI.⁶¹ Em ambos os casos, a preservação da VCI deveu-se principalmente a razões anatômicas e, na maioria dos casos, o vaso permaneceu pinçado durante as fases de dissecação e de anastomose. Apenas em 1992, Jones e cols.⁴⁵ propuseram a utilização do método *piggyback* para manutenção do retorno venoso durante a fase anepática, dispensando o emprego do DVV. Esse enfoque levou à popularização do

método,^{34,46,76} que passou a ser utilizado rotineiramente no HCFMUSP, pela Unidade de Fígado, em 1996.⁷⁷

O INTERESSE PELO TEMA

No ano de 1999, vários fatores motivaram os pesquisadores a propor a realização do presente estudo. Na época, a experiência em transplantes da Unidade de Fígado, que acumulava mais de 300 procedimentos no HCFMUSP, permitia identificar casos com evoluções inesperadas, como a de pacientes que, após o Tx, apresentaram sangramento por varizes esofagianas mesmo com anastomose portal pérvia.⁷⁸ A curiosidade despertada por esse relato estimulou a realização de um estudo sobre o comportamento da hemodinâmica portal após o Tx, procurando correlacionar a pressão portal com a pressão da veia hepática ocluída.⁶⁹ Esse trabalho estabeleceu, no serviço, um método simples e seguro para medida intra-operatória da pressão da veia hepática no fígado transplantado.

Na mesma época, surgiu o primeiro estudo retrospectivo, no grupo, que analisou 51 pacientes submetidos a Tx, comparando 24 operados pelo método convencional com DVV e 27 pelo método *piggyback* em relação ao desenvolvimento de alterações pulmonares.⁷⁷ O achado surpreendente de uma incidência maior de infiltrados pulmonares nas radiografias de tórax dos pacientes do grupo *piggyback* (88,9% vs. 33,3%; $p < 0,0001$), e o resultado discrepante do único estudo identificado sobre o tema (através do banco de dados *Medline*) levaram à proposição e à condução de um ensaio clínico, prospectivo e aleatorizado, para esclarecer a questão.²³ O desenho desse

estudo serviu de base para outros trabalhos que analisaram aspectos clínicos complementares na mesma população.

No grupo, surgiram dúvidas sobre a real habilidade dos métodos convencional e *piggyback* de evitar as consequências hemodinâmicas do pinçamento da VCI. No Tx com derivação veno-venosa, existe correlação inversa entre o fluxo da circulação extra-corpórea e a PPR.⁷⁹ Assim, nos casos com fluxo baixo da derivação, o procedimento pode ser ineficiente.⁸⁰ Já nos Tx realizados pelo método *piggyback*, o pinçamento das veias hepáticas pode reduzir lateralmente a luz da VCI, comprometendo parcialmente o retorno venoso. De fato, descreve-se elevação da pressão da VCI durante a fase anepática no Tx *piggyback*.⁸¹ Vem daí o interesse comparar os métodos convencional e *piggyback* em relação às consequências hemodinâmicas e renais da redução parcial do retorno venoso na fase anepática. Paralelamente, acumularam-se relatos de uma maior incidência de complicações da drenagem venosa do enxerto no Tx *piggyback*.^{11,14,35,41,53,54,82,83,84,85} O conjunto desses questionamentos culminaram na proposição do presente estudo.

A CONCEPÇÃO E A CONDUÇÃO DO ESTUDO

A denominação “ensaio clínico” corresponde ao termo em inglês “*clinical trial*” e define um tipo específico de experimento.^{65,86} Um ensaio clínico é um estudo prospectivo em seres humanos comparando-se o valor de uma intervenção contra um controle. Para realizar a comparação, é necessário que esses dois grupos sejam semelhantes em relação a todas as

suas características, com exceção da intervenção a ser investigada. Isso permite que diferenças de resultado entre os grupos possam ser atribuídas, com grande probabilidade, à intervenção em estudo. Nos ensaios clínicos, a técnica utilizada para a obtenção da distribuição dos grupos controle e de intervenção é a aleatorização.⁸⁷

A concepção do presente estudo enfocou várias etapas, como o tamanho da amostra, a seleção e o recrutamento de pacientes, o método de alocação nos grupos e a escolha das variáveis de resposta. O tamanho da amostra foi estimado em 32 indivíduos procurando detectar uma diferença de, pelo menos, 1,0 mm Hg entre o gradiente PVHL-PVC dos grupos convencional e *piggyback*. Com a amostra proposta, o poder do estudo foi estimado em 86,0%. Por um lado, a pequena amplitude do gradiente e a estimativa do poder limitaram a probabilidade de erro de tipo II. Por outro lado, o tamanho da amostra contribuiu para a exeqüibilidade do estudo.

Na etapa de seleção, procurou-se evitar que a decisão de incluir o paciente fosse influenciada por etapas que deveriam ser ulteriores, como a aleatorização. Assim, a análise de elegibilidade e a decisão do paciente de participar da pesquisa foram sempre anteriores à realização da aleatorização.

A seleção de pacientes define a população para a qual as conclusões do estudo poderão ser estendidas. No presente estudo, foram incluídos pacientes adultos e de ambos os sexos. Por razões éticas, a idade mínima foi fixada em 18 anos, permitindo que a decisão sobre a participação na pesquisa pudesse ser tomada pelo próprio paciente. Optou-se por excluir

casos que, por serem mais suscetíveis a complicações, pudessem comprometer a comparabilidade dos grupos. São exemplos dessa situação os pacientes submetidos a retransplante e os portadores de insuficiência hepática aguda grave. Os casos de Tx combinado com outro órgão, na maioria das vezes o rim, também foram excluídos devido à maior probabilidade de insuficiência renal no PO.

Optou-se por incluir apenas pacientes nos quais o Tx pudesse ser realizado tanto pelo método convencional quanto pelo *piggyback*. Na realidade, o Tx convencional pode ser realizado na quase totalidade dos pacientes. Constituem exceção os pacientes submetidos a Tx *intervivos* e casos com grande desproporção de tamanho entre o doador e o receptor. Já a situação de impossibilidade ou de inconveniência da utilização do método *piggyback* é mais freqüente. São exemplos os portadores de tumores hepáticos próximos à VCI. Nesses casos, a preservação do vaso poderia comprometer a radicalidade oncológica da cirurgia.⁴³ No serviço, os portadores de PAF também eram operados rotineiramente pelo método convencional.⁶³ Trata-se de pacientes com sintomas progressivos de neuropatia axonal, tais como alterações de sensibilidade e motricidade, além de disautonomias, como obstipação, diarreia e arritmias cardíacas.⁸⁸ A causa da doença é o depósito nos nervos periféricos de uma transtirretina anômala produzida pelo fígado. O Tx é indicado para corrigir o defeito metabólico, embora os pacientes não apresentem outras alterações hepáticas funcionais ou anatômicas. A indicação do método convencional nos casos de PAF tinha dois argumentos principais. O primeiro era funcional,

relacionado à ausência de hipertensão portal e às alterações vasomotoras e de condução cardíaca típicas da doença.⁶³ Devido a essas características, acreditava-se que o emprego do DVV pudesse proporcionar maior estabilidade hemodinâmica nesses casos. O segundo argumento prendia-se à necessidade anatômica de retirar o fígado dos receptores com PAF junto com o segmento retro-hepático da VCI para permitir a utilização do órgão como enxerto em dominó para um segundo receptor cirrótico.^{89,90} Atualmente, aperfeiçoamentos técnicos permitem a realização do Tx em dominó, mesmo com a preservação da VCI no receptor com PAF.^{91,92,93}

No presente estudo, a opção pelo método convencional foi considerada preferencial em 4 casos por motivos não previstos nos critérios de inclusão (Tabela 1). A utilização do método *piggyback* foi contra-indicada em dois portadores de hepatomegalia maciça, sendo um por doença policística e um por doença de Gauchet. Nesses pacientes, devido ao volume do fígado, a rotação da víscera torna-se mais difícil, limitando o acesso à porção retro-hepática da VCI e aumentando o risco da dissecação do vaso. Optou-se também pelo método convencional em um portador de síndrome de Budd-Chiari e em um portador de *TIPS**, nos quais se entendeu que havia impossibilidade de utilização das veias hepáticas para implantação do enxerto pelo método *piggyback*.

No caso de amostras com mais de 200 pacientes, a teoria da probabilidade assegura que a aleatorização simples seja capaz de gerar grupos realmente semelhantes, ou seja, constituídos por pacientes que não

* Sigla correspondente ao termo em inglês *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*

difiram de qualquer forma sistemática.⁶⁶ No presente estudo, devido ao menor tamanho da amostra utilizada, decidiu-se realizar uma aleatorização estratificada,⁶⁶ procurando evitar a ocorrência de desequilíbrio entre os grupos em relação à gravidade da doença hepática, avaliada pela classificação de Child-Pugh.⁶⁴

A estratificação limitou-se à gravidade da doença hepática devido à dificuldade em realizar-se o pareamento simultâneo de outras características demográficas, como idade e sexo, que não foram controladas. O número de estratos aumenta rapidamente à medida que mais fatores são incluídos. Se quiséssemos controlar todos os fatores citados, os três níveis do fator “gravidade” deveriam ser multiplicados pelos dois níveis do fator “sexo” e por, pelo menos, dois níveis do fator “idade”, resultando em 12 estratos distintos. Assim, para a amostra prevista de 32 pacientes, alguns estratos poderiam ter representação extremamente escassa. Por essa razão, recomenda-se que, em pequenas amostras, a estratificação seja limitada apenas aos fatores mais relevantes, minimizando o número de estratos.⁶⁵ Na prática, a análise comparativa revela que, no presente estudo, a aleatorização foi capaz de produzir grupos semelhantes também em relação ao sexo, à idade, à Cr pré-operatória (Tabela 4).

No presente estudo, as variáveis de resposta foram selecionadas procurando-se identificar tanto alterações hemodinâmicas compatíveis com o bloqueio da drenagem venosa do enxerto, como consequências clínicas dessa complicação. Admitindo-se que, mesmo na presença de estenoses, o efluxo venoso do fígado transplantado tenda a se manter constante devido à

inexistência de circulação colateral, espera-se que ocorra um aumento da pressão nesse segmento de vaso na mesma proporção do aumento da resistência (pelas leis da Física, $\Delta\text{Pressão} = \text{Fluxo} \times \text{Resistência}$). Por essa razão, o aumento da pressão venosa é a variável utilizada na maioria dos trabalhos que avaliam complicações do efluxo venoso do enxerto no Tx.^{13,58} Habitualmente, gradientes de até 3 mm Hg são considerados discretos.^{21,82}

Ducerf e cols.²¹ encontraram gradientes PVC-PVHL superiores a 3 mm Hg em 15 % a 40% dos receptores submetidos a transplante *piggyback*, dependendo da modalidade utilizada. Cirera e cols.¹³ encontraram um gradiente PVHL-PVC de $10,4 \pm 3,7$ mm Hg em pacientes com ascite pós-Tx e de $5,6 \pm 4,6$ mm Hg naqueles sem esta complicação. É importante notar que o gradiente médio no grupo sem ascite é superior ao limite pressórico considerado significativo (3 mm Hg). Portanto, alguns pacientes que apresentavam gradientes considerados hemodinamicamente significantes não desenvolveram manifestações clínicas.

Vale notar que os valores do gradiente PVHL-PVC foram analisados de forma distinta nesses dois estudos: o primeiro como uma variável categórica (presença ou ausência de gradiente), definida por um limite pressórico considerado hemodinamicamente significativo; no segundo, como uma variável numérica contínua. No presente estudo, optou-se por utilizar as duas abordagens.

Um cuidado metodológico de importância para que os valores do gradiente PVHL-PVC sejam confiáveis é a ausência de ascite volumosa no momento da realização da medida. Isto se deve ao fato do aumento da

pressão intra-abdominal¹³ determinado pelo acúmulo de ascite promover uma compressão de todo sistema venoso infra-diafragmático, aumentando, assim, os valores da PVHL e, por consequência, os do gradiente PVHL-PVC. No presente estudo, essa influência pode ser excluída já que as medidas foram realizadas no intra-operatório, com o abdome aberto, sob efeito apenas da pressão atmosférica.

Os trabalhos que utilizam critérios clínicos para diagnóstico de alterações do bloqueio de efluxo venoso após o Tx baseiam-se no desenvolvimento de alterações clínicas sugestivas da complicação, como o aspecto intra-operatório do fígado,²⁰ o desenvolvimento de ascite pós Tx^{13,14,15} e a disfunção renal.^{14,15,17,18,52} É importante perceber que a frequência e a gravidade da complicação podem ser bastante diferentes dependendo do critério utilizado, sendo geralmente maior nos estudos hemodinâmicos.

O RESULTADO OBTIDO

O comportamento hemodinâmico do efluxo venoso do fígado, no presente estudo, foi semelhante nos grupos convencional e *piggyback*. Os valores médios do gradiente PVHL-PVC em ambos os métodos mostraram-se próximos ($2,43 \pm 2,68$ no grupo convencional vs $2,41 \pm 1,94$ mm Hg no *piggyback*). A frequência de bloqueio do efluxo venoso, definido pelo gradiente PVHL-PVC > 3 mm Hg, foi de 26,7 % dos casos no grupo convencional e em 17,6 % dos casos no grupo *piggyback*. Entretanto, dos 7 pacientes com critérios hemodinâmicos de bloqueio, apenas 2 apresentaram ascite e 3 desenvolveram IRA. Esta discrepância fornece evidência adicional

de que o gradiente pressórico clinicamente significativo deve ser superior ao limite de 3 mm Hg considerado habitualmente.

Os valores pós-operatórios globais da Cr foram significativamente maiores no grupo convencional. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao desenvolvimento de ascite. Zieniewicz e cols.,¹⁵ em estudo clínico retrospectivo, observaram uma frequência de ascite e IRA maior no grupo convencional que no *piggyback* (37% vs 63% e 10% vs 18% respectivamente). Cabezuelo e cols.,¹⁷ comparando três grupos, observaram ocorrência de IRA progressivamente menor entre o grupo convencional com DVV, o convencional sem DVV e o *piggyback* (50% vs 39% vs 18%, $p<0,01$). Essa diferença pode estar relacionada com aumento mais pronunciado da pressão da VCI no Tx convencional sem DVV, com conseqüente diminuição da PPR.¹⁷

O desenvolvimento de insuficiência renal pós-transplante pode estar relacionado a várias condições pré-, intra- e pós-operatórias, como a função renal de base, status hemodinâmico, uso de drogas nefrotóxicas, disfunção do enxerto e sepse.¹⁶ Da mesma forma, o desenvolvimento de ascite maciça após o Tx também é multifatorial, existindo relatos que a ocorrência da mesma é significativamente maior nos casos de pacientes com hepatite C.^{94,95} A eventual influência desses fatores pode dificultar a identificação do papel do método operatório nessas complicações.

Os valores do gradiente PVHL-PVC observados nos quatro tipos de reconstrução utilizados nos pacientes do grupo *piggyback* foram significativamente diferentes. O gradiente PVHL-PVC foi significativamente

menor nos 10 casos em que a VHD foi utilizada para implantação da VCI do enxerto (DME e DM) do que nos 7 casos nos quais foram utilizadas as reconstruções ME ou LL. Esse resultado confirma a discrepância entre as frequências de bloqueio de efluxo venoso nas diferentes reconstruções empregadas no método *piggyback*.^{20,57}

Na reconstrução DME, a incidência relatada de complicações da drenagem venosa do enxerto varia de zero a 1,2%.^{19,58} As maiores frequências, variando de 0,8% a 25%, têm sido relatadas na reconstrução ME.^{13,19,21,53} Por essa razão, esse tipo de anastomose tem sido evitado pela maioria dos grupos envolvidos no transplante hepático.²⁰ Acredita-se que a maior frequência de bloqueio de efluxo na reconstrução ME esteja relacionada a vários fatores. Apesar de estudos anatômicos demonstrarem que, no local da anastomose, a abertura formada pela secção do septo entre a VHM e a VHE tem diâmetro congruente com o da VCI do enxerto,⁹⁶ esse óstio não corresponde ao menor calibre da via de efluxo.

Na realidade, em cerca de 85% dos indivíduos,^{96,97} a VHM e a VHE, proximalmente à anastomose, convergem para formar um tronco único que, em sua desembocadura na VCI do receptor, possui um calibre menor que o da boca anastomótica, o que pode constituir um fator limitante para o fluxo.⁹⁶ Mesmo nos casos em que o calibre não é limitante, pode ocorrer dificuldade de efluxo devido à torção da anastomose, causada pela diferença de orientação entre os vasos do receptor e do enxerto.^{42,20,98,99} De fato, enquanto o eixo caudal do tronco único aponta para a esquerda, o eixo cranial da VCI do enxerto é longitudinal na maioria das vezes.²⁰ Essa

divergência de orientação acentua-se nos casos em que enxertos relativamente pequenos são implantados em lojas hepáticas amplas.^{98,100} Habitualmente, essa desproporção permite que o fígado deslize para o hipocôndrio direito favorecendo a oclusão posicional.^{12,19,60,98} Finalmente, a utilização do tronco único gera uma distância entre a boca anastomótica e a VCI, o que favorece adicionalmente a torção da anastomose.^{20,60}

Apesar de bastante distintos anatomicamente, as reconstruções LL e ME apresentaram comportamento hemodinâmico semelhante. Esse achado difere do resultado de inúmeros trabalhos que relatam uma baixa frequência de bloqueio do efluxo venoso na reconstrução LL, variando de zero a 0,7% em diferentes estudos.^{9,12,24} Uma explicação para esse resultado inesperado pode ser o uso mais infreqüente da LL no serviço, o que pode aumentar o risco de problemas técnicos na confecção da anastomose.

Numa revisão recente de 54 pacientes submetidos Tx *piggyback* com reconstrução DM, não foram diagnosticadas complicações da via de efluxo venoso do enxerto e a sobrevida atuarial dos pacientes, após 1, 3 e 5 anos, foi de 94%, 91% e 91%, respectivamente. No último ano analisado na casuística, 80% dos Tx *piggyback* foram realizados por esse método.¹⁰¹ Os resultados do presente estudo confirmam a boa drenagem venosa obtida nessa reconstrução. Essa técnica mantém um posicionamento favorável da anastomose, em posição mais anteriorizada, além de obter uma via de efluxo venoso sem restrições anatômicas tanto no sítio da anastomose como na desembocadura na VCI do receptor.¹⁰²

DESDOBRAMENTOS DA PESQUISA

O presente trabalho se insere nas linhas de investigação do grupo de pesquisa denominado "Bases fisiológicas das complicações clínicas e cirúrgicas do transplante de fígado", do qual a autora e o orientador fazem parte. O estudo encontra-se numa transição entre trabalhos que, anteriormente, focaram a comparação entre os pacientes operados pelos métodos convencional e *piggyback* e a atenção, mais recente, a aperfeiçoamentos do Tx *piggyback*. Essa evolução reflete a falta de vantagens substanciais do método convencional nas comparações realizadas com o *piggyback*, além da associação com inconvenientes da técnica, como a maior incidência de disfunção renal, conforme observado no presente estudo. Embora existam controvérsias na literatura,^{11,25,26,31,33,41,42,103} nota-se no grupo um abandono progressivo do método convencional, que passou a ser utilizado apenas em situações especiais.

Atualmente, existe um interesse do grupo de pesquisa na análise da segurança, exeqüibilidade e de eventuais vantagens da reconstrução do efluxo venoso com as VHD e VHM do receptor no Tx *piggyback*. Este método tem emprego freqüente no grupo, mas ainda é pouco difundido na literatura. Nos primeiros casos operados pelos pesquisadores, esta modalidade foi empregada para reduzir a desproporção entre as bocas anastomóticas em receptores adultos que receberam enxertos provenientes de doadores pediátricos. Empiricamente, observou-se, nesses casos iniciais,

uma baixa frequência de bloqueio de efluxo venoso e um melhor comportamento hemodinâmico na fase anepática quando comparado com o emprego das três veias hepáticas principais. O resultado desta tese, mostrando a comparação favorável da técnica DM em relação a outros tipos mais populares de reconstrução, aumenta o embasamento científico dessa prática.

A demonstração de uma frequência baixa de complicações da drenagem venosa do enxerto na reconstrução DM ainda carece de evidências mais consistentes. À luz dos resultados obtidos e de dados da literatura, certamente se justifica a comparação do efluxo venoso do enxerto nas modalidades DM, DME e LL de Tx *piggyback*. Adicionalmente, seria interessante comparar a habilidade desses métodos na manutenção do retorno venoso durante a fase anepática. Nesse sentido, encontra-se em andamento no grupo um projeto de pesquisa que compara, em cadáveres frescos, por meio de imagens endoluminais, a constrição da VCI durante o pinçamento lateral do vaso nas modalidades DM e DME. Essas proposições vislumbram, como desdobramento final, a condução de um ensaio clínico, prospectivo e aleatorizado, comparando tanto o efluxo venoso do enxerto como repercussões hemodinâmicas regionais e sistêmicas durante a fase anepática do Tx *piggyback* nas modalidades DM, DME e LL.

Capítulo 5 – Conclusão

Conclui-se que pacientes submetidos a Tx pelos métodos convencional e *piggyback* apresentam resultado semelhante em relação à drenagem venosa do enxerto, ao desenvolvimento de ascite e à sobrevida. Os valores pós-operatórios imediatos da Cr são significativamente maiores no método convencional que no *piggyback*. Nos pacientes submetidos a Tx pelo método *piggyback*, o gradiente PVHL-PVC é menor nos casos em que o óstio da VHD do receptor é incluído para implantação da VCI do enxerto.

Capítulo 6 – Referências

-
1. Silva, LMV, Formigli, VLA. Avaliação em saúde: limites e perspectivas. *Cad Saúde Pública*. 1994; 10 (1): 80-91.
 2. Kawamura T. The interpretation of a test under an epidemiological view point. Test efficiency. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79(4):437-41.
 3. Halpern MT, Palmer CS, Simpson KN, Chesley FD, Luce BR, Suyderhoud JP, Neibauer BV, Estafanous FG. The economic and clinical efficiency of point-of-care testing for critically ill patients: a decision-analysis model. *Am J Med Qual*. 1998; 13(1):3-12.
 4. Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, Morton SC, Shekelle PG. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med*. 2006; 144(10):742-52.
 5. Bambha K, Kim WR. Liver transplantation is effective, but is it cost-effective? *Liver Transpl*. 2003; 9(12):1308-11.
 6. Sieders E, Peeters PM, TenVergert EM, de Jong KP, Porte RJ, Zwaveling JH, Bijleveld CM, Slooff MJ. Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000; 6(3):326-32.
 7. Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Venous bypass clinical liver transplantation. *Ann Surg*. 1984; 200(4):524-34.

-
8. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet.* 1992; 175(5):270-2.
 9. Cherqui D, Lauzet JY, Rotman N, Duvoux C, Dhumeaux D, Julien M, Fagniez PL. Orthotopic liver transplantation with preservation of the caval and portal flows: technique and results in 62 cases. *Transplantation.* 1994; 58(7):793-6.
 10. Acosta F, Sansano T, Robles R, Contreras RF, Reche M, Beltran R, Roques V, Rodriguez MA, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Hemodynamic consequences of portal and lateral clamping of the inferior vena cava during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31(6):2413-4.
 11. Sanchez-Bueno F, Hernandez Q, Ramirez P, Robles R, Acosta F, Rodriguez JM, Parrilla P. Vascular complications in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc.* 1999; 31(6):2409-10.
 12. Navarro F, Moine MCL, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, René A, Pruvot FR, Letoublon C, Domergue J. Specific complications of orthotopic liver transplantation with preservation of retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation.* 1999; 68(5):646-50.
 13. Cirera I, Navasa M, Rimola A, Garcia-Pagan JC, Grande L, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Bosch J, Rodes J. Ascites after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000; 6(2):157-62.

-
14. Leonardi LS, Boin IFSF, Leonardi MI, Tercioti V Jr. Ascites after liver transplantation and inferior vena cava reconstruction in the piggyback technique. *Transplant Proc.* 2002; 34(8):3336-8.
 15. Zieniewicz K, Krawczyk M, Nyckowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Paluszkiewicz R, Patkowski W, Grzelak I, Alsharabi A, Wroblewski T, Smoter P, Hevelke P, Remiszewski P, Skwarek A, Pszenny C, Dudek K, Grodzicki M. Liver transplantation: comparison of the classical orthotopic and piggyback techniques. *Transplant Proc.* 2002; 34(2):625-7.
 16. Lima EQ, Zanetta DM, Castro I, Massarollo PC, Mies S, Machado MM, Yu L. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail.* 2003; 25(4):553-560.
 17. Cabezuelo JB, Ramirez P, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons JA, Bru M, Montoya M, Rios A, Sanchez Bueno F, Robles R, Parrilla P. Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation? *Transplant Proc.* 2003; 35(5):1913-4.
 18. Salizzoni M, Andorno E, Bossuto E, Cerutti E, Livigni S, Lupo F, Maritano M, Massano G, Marchesa PE, Pintor MP, Porelli P, Romagnoli R, Schieron R, Zamboni F. Piggyback techniques versus classical technique in orthotopic liver transplantation: a review of 75 cases. *Transplant Proc.* 1994; 26(6):3552-3.

-
19. Parrilla P, Sanchez-Bueno F, Figueras J, Jaurieta E, Mir J, Margarit C, Lazaro J, Herrera L, Gomez-Fleitas M, Varo E, Vicente E, Robles R, Ramirez P. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. *Transplant Proc.* 1999; 31(6):2388-9.
 20. Robles R, Parrilla P, Acosta F, Bueno FS, Ramirez P, Lopez J, Lujan JA, Rodriguez JM, Fernandez JA, Pico F. Complications related to hepatic venous outflow in piggy-back liver transplantation: two- versus three-suprahepatic-vein anastomosis. *Transplant Proc.* 1999; 31(6):2390-1.
 21. Ducerf C, Rode A, Adham M, De la Roche E, Bizollon T, Baulieux J, Pouyet M. Hepatic outflow study after piggyback liver transplantation. *Surgery.* 1996; 120(3):484-7.
 22. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117(6): 659-76.
 23. 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 bypass versus piggyback liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004; 10(3):425-33.
 24. Lauchart W, Koveker G, Viebahn R, Schott U, Judt-Stelzer G. No impairment of hepatic venous outflow after "piggy-back" liver transplantation. *Transplant Proc.* 1997; 29(7):2864-5.

-
25. Grande L, Rimola A, Cugat E, Alvarez L, Garcia-Valdecasas JC, Taura P, Beltran J, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FJ, Tabet J, Cifuentes A, Rull R, Ramos C, Visa J, Rodes J. Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 1996; 23(6):1418-28.
 26. Chari RS, Gan TJ, Robertson KM, Bass K, Camargo CA Jr, Greig PD, Clavien PA. Venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation: routine or selective use? *J Am Coll Surg*. 1998; 186(6):683-90.
 27. Griffith BP, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for human liver transplantation. *Surg Gynecol Obstet*. 1985; 160:270-2.
 28. Wu Y, Oyos TL, Chenhsu RY, Katz DA, Brian JE, Rayhill SC. Vasopressor agents without volume expansion as a safe alternative to venovenous bypass during cavaplasty liver transplantation. *Transplantation*. 2003; 76(12):1724-8.
 29. Tomasdottir H, Bengtson JP, Bengtsson A. Neutrophil and macrophage activation and anaphylatoxin formation in orthotopic liver transplantation without the use of veno-venous bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996; 40(2):250-5.
 30. Tisone G, Mercadante E, Dauri M, Colella D, Anselmo A, Romagnoli J, Vennarecci G, Casciari CU. Surgical *versus* percutaneous technique for

-
- veno-venous bypass during orthotopic liver transplantation: a prospective randomized study. *Transplant Proc.* 1999; 31(8):3162-3.
31. Barnett R. Pro: Veno-veno bypass should routinely be used during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20(5):742-3.
32. Ayanoglu HO, Ulukaya S, Kurdoglu E. Renal dysfunction in orthotopic liver transplantation using simple cross-clamping technique and no venovenous bypass. *Transplant Proc.* 2000; 32(3):631-3.
33. Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JA, David Mayer A, Bramhall SR, Mirza DF. Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study. *Transpl Int.* 2006; 19(10):795-801.
34. Fleitas MG, Casanova D, Martino E, Maestre JM, Herrera L, Hernanz F, Rabanal JM, Pulgar S, Solares G. Could the piggyback operation in liver transplantation be routinely used? *Arch Surg.* 1994; 129(8):842-5.
35. Stieber AC. One surgeon's experience with the piggyback *versus* the standard technique in orthotopic liver transplantation: is one better than the other? *Hepatogastroenterology.* 1995; 42(4):403-5.
36. Arcari, M, Phillips SD, Gibbs P, Rela SM, Heaton ND. An investigation into risk of air embolus during veno-venous bypass in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1999; 68(1):150-2.

-
37. Wall WJ, Grant DR, Duff JH, Kutt JL, Ghent CN, Bloch MS. Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation*. 1987; 43(1):56-61.
 38. Kuo PC, Alfrey EJ, Garcia G, Haddow G, Dafoe DC. Orthotopic liver transplantation with selective use of venovenous bypass. *Am J Surg*. 1995; 170(6):671-5.
 39. Chen ZS, Zeng FJ, Ming CS, Lin ZB, Zhang WJ, Wei L, Jiang JP, Zhu XH, Gong NQ, Liu B, Liu DG, Chen ZK, Xia SS. Classic orthotopic liver transplantation without venovenous bypass: a report of 45 cases. *Transplant Proc*. 2003; 35(1):364-5.
 40. Dousset B, Legmann P, Soubrane O, Chaussade S, Couturier D, Houssin D, Calmus Y. Protein-losing enteropathy secondary to hepatic venous outflow obstruction after liver transplantation. *J Hepatol*. 1997; 27(1):206-10.
 41. Orons PD, Hari AK, Zajko AB, Marsh JW. Thrombolysis and endovascular stent for inferior vena caval thrombosis in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 1997; 64(9): 1357-61.
 42. Gerber DA, Passannante A, Zacks S, Johnson MW, Shrestha R, Fried M, Fair JH. Modified piggyback technique for adult orthotopic liver transplantation. *J Am Coll Surg*. 2000; 191(5): 585-9.
 43. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989; 210(5):649-52.

-
44. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man-I, observations on technique and organization in five cases. *BMJ*. 1968; 4:535-40.
 45. Jones R, Hardy KJ, Fletcher DR, Michell I, McNicol PL, Angus PW. Preservation of the inferior vena cava in orthotopic liver transplantation with selective use of veno-venous bypass: the piggy back operation. *Transplant Proc*. 1992; 24(1):189-91.
 46. Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M, Pierangeli F, Begliomini B, Mazzetti PG, Rossi R, Paladini R, Cavallari A. Piggy-back *versus* conventional technique in liver transplantation: report of randomized trial. *Transpl Int*. 1997; 10(2):109-12.
 47. Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, Peeters PM, de Jong KP, Porte RJ, van den Berg AP, Hendriks HG, Slooff MJ. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults. *Clin Transplant*. 2004; 18(6):686-93.
 48. The American Heritage Dictionary of the English Language. 4th ed. Boston: Houghton Mifflin; 2000.
 49. Figueras J, Sabate A, Fabregat J, Torras J, Drudis R, Rafecas A, Dalmau A, Bartolome C, Jaurrieta E. Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: a comparative study. *Transplant Proc*. 1993; 25(4):2588-9.

-
50. Lerut JP, Molle G, Donataccio M, De Kock M, Ciccarelli O, Laterre PF, Van Leeuw V, Bourlier P, de Ville de Goyet J, Reding R, Gibbs P, Otte JB. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? *Transpl Int.* 1997; 10(3):171-9.
 51. Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, Pattyn P, Mortier E, Decruyenaere J, de Hemptinne B. Hepato-venous reconstruction in orthotopic liver transplantation with preservation of the recipients' inferior vena cava and veno-venous bypass. *Langenbecks Arch Surg.* 2000; 385(5):350-6.
 52. Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz JG, Fundora Y, Ortega P, Moreno Elola-Olaso A, Garcia Garcia I, Jimenez Romero C, Loinaz C, Gomez Sanz R, Abradelo M. Advantages of the piggy back technique on intraoperative transfusion, fluid compsumption, and vasoactive drugs requirements in liver transplantation: a comparative study. *Transplant Proc.* 2003; 35(5):1918-9.
 53. Sze DY, Semba CP, Razavi MK, Kee ST, Dake MD. Endovascular treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback technique liver transplantation. *Transplantation.* 1998; 68(3):446-9.
 54. Stieber AC, Gordon RD, Bassi N. A simple solution to a technical complication in a "piggyback" liver transplantation. *Transplantation.* 1997; 64(4):654-5.
 55. Borsa JJ, Daly CP, Fontaine AB, Patel NH, Althaus SJ, Hoffer EK, Winter TC, Nghiem HV, McVicar JP. Treatment of inferior vena cava stenoses with

-
- the Wallstent Endoprosthesis after orthotopic liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol*. 1999; 10(1):17-22.
56. Lerut J, Ciccarelli O, Roggen F, Laterre PF, Danse E, Goffette P, Aunac S, Carlier M, De Kock M, Van Obbergh L, Veyckemans F, Guerrieri C, Reding R, Otte JB. Cavocaval adult liver transplantation and retransplantation without venovenous bypass and without portocaval shunting: a prospective feasibility study in adult liver transplantation. *Transplantation*. 2003; 75(10):1740-5.
57. Cescon M, Grazi GL, Varotti G, Ravaioli M, Ercolani G, Gardini A, Cavallari A. Venous outflow reconstructions with the piggyback technique in liver transplantation: a single-center experience of 431 cases. *Transpl Int*. 2005; 18(3):318-25.
58. Margarit C, Lazaro JL, Hidalgo E, Balsells J, Murio E, Charco R, Revhaug A, Mora A, Cortes C. Cross-clamping of the three hepatic veins in the piggyback technique is a safe and well tolerated procedure. *Transpl Int*. 1998; 11 (Suppl 1):S248-50.
59. Wu YM, Voigt M, Rayhill S, Katz D, Chenhsu RY, Schmidt W, Miller R, Mitros F, Labrecque D. Suprahepatic venacavaplasty (cavaplasty) with retrohepatic cava extension in liver transplantation: experience with first 115 cases. *Transplantation*. 2001; 72(8):1389-94.
60. Bismuth H, Castaing MD, Sherlock DJ. Liver transplantation by "face-a-face" venacavaplasty. *Surgery*. 1992; 111(2):151-5.

-
61. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*. 1989, 26(8661): 497.
 62. Acosta F, Sansano T, Rodriguez MA, Contreras RF, Reche M, Beltran R, Roques V, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Need for venovenous bypass in patients with familial amyloidotic polyneuropathy treated with liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31(6):2394-5.
 63. Bittencourt PL, Couto CA, Farias AQ, Marchiori P, Massarollo PCB, Mies S. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. *Liver Transpl*. 2002, 8(1):34-9.
 64. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg*. 1973; 60: 646-649.
 65. Friedman LM, Furberg CD, Demets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 1998.
 66. Schulz K F, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*. 2002; 359(9305):515-9.
 67. Mies S, Massarollo PCb, Baía CES, Kallas MRE, Raia S. Liver transplantation in Brazil. *Transplant Proc*. 1998; 30(6):2880-2.

-
68. Massarollo PCB, Mies S, Raia S. Simultaneous arterial and portal revascularization in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998; 30(6):2883-2884.
 69. Brescia MDG, Massarollo PCB. Comparação entre as pressões portal e da veia hepática ocluída no transplante de fígado. *Rev Med.* 2000; 79(2-4): 65-72.
 70. Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ.* 1990; 300:230-235.
 71. Aydogdu S, Arikan C, Parildar M, Ozgenc F, Kilic M, Yagci RV. Massive ascites after pediatric liver transplantation: the role of nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (Supl 1):S152.
 72. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958; 53:457-81.
 73. Massarollo PCB, Figueira ERR, Santos IEO, Abdala E, Fernandes AON, Mies S, Raia S. Liver transplantation without abdominal drainage. *Hepatology.* 1996; 24(4Pt2):545A.
 74. Sindhi R, Shaw BW Jr. Venous bypass. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editores. *Transplantation of the liver.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p.458-62.

-
75. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982; 2(5):614-36.
 76. Busque S, Esquivel CO, Concepcion W, So SK. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1998; 65(1):77-82.
 77. Carvalho EM, Massarollo PC, Isern MR, Toledo NS, Kawacama J, Mies S, Raia S. Pulmonary evolution in conventional liver transplantation with venovenous bypass and the piggyback method. *Transplant Proc*. 1999; 31(7):3064-6.
 78. Massarollo PCB, Mies S, Brescia MDG, Raia S. Sangramento por varizes esofagianas após transplante de fígado com anastomose portal pérvia. *Transplantes*. 1998; 4(1):24-7.
 79. Scherer R, Giebler R, Schmutzler M, Erhard J, Lange R, Kox WJ. Shuntflow vs renal perfusion pressure during venovenous bypass in human orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1993; 25(4):2590.
 80. Scherer RU, Giebler RM, Schmutzler MJ, Gunnicker FM, Kox WJ. Shunt flow and caval pressure gradient during veno-venous bypass in human orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*. 1993; 70(6):689-90.
 81. Durand F, Aschehoug J, Sauvanet A, Bernuau J, Benhamou JP, Erlinger S, Belghiti J. Preservation of renal perfusion and postoperative renal function

-
- by side-to-side cavo-caval anastomosis in liver transplant recipients. *Transpl Int*. 1995; 8(5):407-10.
82. Wang SL, Sze DY, Busque S, Razavi MK, Kee ST, Frisoli JK, Dake MD. Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation. *Radiology*. 2005; 236(1):352-9.
83. Perkins J. Hepatic venous outflow obstruction after piggyback orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12(1):159-60.
84. Bilbao JI, Herrero JI, Martinez-Cuesta A, Quiroga J, Pueyo JC, Vivas I, Delgado C, Pardo F. Ascites due to anastomotic stenosis after liver transplantation using the piggyback technique: treatment with endovascular prosthesis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000; 23(2):149-51.
85. Ng SS, Yu SC, Lee JF, Lai PB, Lau WY. Hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation by an unusual mechanism: Report of a case. *World J Gastroenterol*. 2006;12(33):5416-8.
86. Escosteguy CC. Methodological and statistical topics in randomized controlled clinical trials. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72(2):139-43.
87. Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ*. 1999; 318(7192):1209.
88. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon BG, Eriksson S, Andersen O, Karlberg I, Norden G, Nakazato M, Hawkins P, Richardson S,

-
- Pepys M. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met³⁰). *Clin Genet.* 1991; 40(3):242-6.
89. Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, Bismuth H. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg.* 1999; 189(6):584-93.
90. Raia S, Massarollo PCB, Baía CES, Fernandes AONG, Lallée MP, Bittencourt P, Mies S. Transplante de fígado “repique”: receptores que também são doadores. *J Bras Transplant.* 1998; 1(4):222.
91. Garcia JH, de Vasconcelos JB, Costa PE, Coelho GR, Brasil IR, Barros MA, Borges GC, Mesquita DF, Takata IH, Rangel ML. Domino liver transplantation with double piggyback: is this the best technique? A case report. *Transplant Proc.* 2006; 38(9):2968-70.
92. Pacheco-Moreira LF, Enne M, Balbi E. The safest way to play domino. *Liver Transpl.* 2006; 12(7):1174.
93. Pacheco-Moreira LF, de Oliveira ME, Balbi E, da Silva AC, Miecznikowski R, de Faria LJ, Andre RP, Pereira JL, Muharre RJ, Martinho JM. A new technical option for domino liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9(6):632-3.
94. Nishida S, Gaynor JJ, Nakamura N, Butt F, Illanes HG, Kadono J, Neff GW, Levi DM, Moon JI, Selvaggi G, Kato T, Ruiz P, Tzakis AG, Madariaga JR.

-
- Refractory ascites after liver transplantation: an analysis of 1058 liver transplant patients at a single center. *Am J Transplant*. 2006; 6(1):140-9.
95. Stewart CA, Wertheim J, Olthoff K, Furth EE, Brensinger C, Markman J, Shaked A. Ascites after liver transplantation - a mystery. *Liver Transpl*. 2004; 10(5):654-60.
96. Wind P, Douard R, Cugnenc PH, Chevallier JM. Anatomy of the common trunk of the middle and left hepatic veins: application to liver transplantation. *Surg Radiol Anat*. 1999; 21(1):17-21.
97. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 152(1):43-50.
98. Tannuri U, Mello ES, Carnevale FC, Santos MM, Gibelli NE, Ayoub AA, Maksoud-Filho JG, Velhote MC, Silva MM, Pinho ML, Miyatani HT, Maksoud JG. Hepatic venous reconstruction in pediatric living-related donor liver transplantation - experience of a single center. *Pediatr Transplant*. 2005; 9(3):293-8.
99. Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Kokudo N. Outflow reconstruction in extended right liver grafts from living donors. *Liver Transpl*. 2003; 9(3):306-9.
100. Totsuka E, Hakamada K, Narumi S, Toyoki Y, Umehara Y, Okawa H, Tsubo T, Ishihara H, Yoshihara S, Eondoh M, Morita T, Sasaki M. Hepatic

vein anastomotic stricture after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004; 36(8):2252-4.

101. Massarollo P, Baía C, Coelho F, Palma T, Rodrigues Júnior AJ, Mies S. Modified piggyback liver transplantation technique using the recipient right and middle hepatic veins. *Liver Transpl.* 2005; 11(7):C15.
102. Coelho FF. Estudo morfométrico comparando duas alternativas de reconstrução da via de efluxo venoso do enxerto no método *piggyback* de transplante de fígado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.
103. Hilmi IA, Planinsic RM. Con: venovenous bypass should not be used in orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20(5):744-7.