MARCO AURÉLIO FINGER

Hipernatremia do doador como fator de risco para falência primária de enxerto após transplante cardíaco ortotópico

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Jarbas Jakson Dinkhuysen

**SÃO PAULO
2013**

MARCO AURÉLIO FINGER

Hipernatremia do doador como fator de risco para falência primária de enxerto após transplante cardíaco ortotópico

VERSÃO CORRIGIDA

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Jarbas Jakson Dinkhuysen

**SÃO PAULO
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Finger, Marco Aurélio

Hipernatremia do doador como fator de risco para falência primária de enxerto após transplante cardíaco ortotópico / Marco Aurélio Finger.-- São Paulo. 2013.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jarbas Jakson Dinkhuysen

Descritores: 1. Transplante Cardíaco. 2. Enxerto Cardíaco. 3
Falência Primária de Enxerto.

USP/IDPC/Biblioteca/024/13

*A Silvia, Sofia e Davi, minha esposa e meus queridos
filhos, a razão maior da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

A meus pais, José (*in memoriam*) e Vilce (*in memoriam*), pela vida e pelos exemplos de fraternidade, honestidade e coragem.

A meus irmãos Luiz Alberto (*in memoriam*) e Sérgio (*in memoriam*), Celso e José, pela amizade e apoio demonstrados.

À minha esposa Silvia, meu amor, minha companheira, que me ensinou a ser uma pessoa melhor, pelo apoio em tempos difíceis e pela compreensão em meus momentos de ausência.

A meus sogros Koki e Dirce, família que me acolheu com amor e carinho.

Aos colegas da Seção Médica de Transplante, Doutores João Manoel Rossi Neto, Reginaldo Cipullo, Carolina Casadei, Carlos Mendez Contreras e Hélio Maximiano de Magalhães.

Aos colegas de início da vida no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, na Seção de Eletrofisiologia, Doutores Dalmo Antonio Ribeiro Moreira, Ricardo Garbe Habib e Luiz Roberto de Moraes.

Ao Dr. Abelmando Ferreira, colega de consultório, pelo apoio durante o tempo em que me dediquei a esta tese.

À Sra. Roberta Souza, do Laboratório de Estatística e Epidemiologia, pela inestimável ajuda.

Àquelas pessoas que escaparam de minha memória e que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo.

À Profa. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, Presidente da Comissão de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela oportunidade de ingressar nesse curso e incentivo.

Por fim, o mais profundo agradecimento a meu Orientador Prof. Dr. Jarbas Jakson Dinkhuysen, pela sua dedicação, perseverança e paciência na realização desta tese.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	vii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	xii
Resumo.....	xiv
Abstract.....	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	8
2.1 Objetivo primário.....	9
2.2 Objetivo secundário.....	9
3 MÉTODOS.....	10
3.1 Receptores.....	11
3.2 Doadores.....	11
3.3 Cirurgia de captação do enxerto.....	14
3.4 Cirurgia no receptor e implante do enxerto.....	16
3.5 Cuidados na Unidade de Recuperação do Receptor.....	17
3.6 Definição da falência primária do enxerto.....	17
3.7 Tratamento de falência primária do enxerto.....	18
3.8 Método estatístico.....	19
4 RESULTADOS.....	21
5 DISCUSSÃO.....	32
6 CONCLUSÃO.....	43
6.1. Objetivo primário.....	44
6.2. Objetivo secundário.....	44
7 ANEXOS.....	45
8 REFERÊNCIAS.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	<i>Antidiuretic Hormone</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BIA	Balão Intra-Aórtico de Contrapulsção
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CFM	Conselho Federal de Medicina
DAV	Dispositivo de Assistência Ventricular
DDAVP	Acetato de Desmopressina
ECMO	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
FAF	Ferimento por Arma de Fogo
FPE	Falência Primária de Enxerto
GGT	Gama Glutamil Transpeptidase
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Na	Sódio Sérico
PAP	Pressão de Artéria Pulmonar
PCR	Parada cardiorrespiratória
PIC	Pressão Intracraniana
ROP	Recuperação Pós-Operatória
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SPOT	Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos
TCE	Traumatismo Crânio-Encefálico
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TSH	Hormônio Estimulante da Tireóide
TxC	Transplante Cardíaco Ortotópico

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características antropométricas do receptor.....	22
Tabela 1.1	Características hemodinâmicas do receptor.....	22
Tabela 1.2	Características laboratoriais do receptor.....	22
Tabela 2	Características demograficas do doador.....	23
Tabela 2.1	Causas de morte encefálica (%).....	23
Tabela 2.2	Antecedentes do doador.....	23
Tabela 2.3	Características hemodinâmicas do doador.....	23
Tabela 2.4	Uso de drogas vasoativas no doador.....	23
Tabela 2.5	Dados laboratoriais do doador.....	24
Tabela 2.6	Dados gasométricos do doador.....	24
Tabela 3	Características cirúrgicas.....	24
Tabela 4	Análise do sódio sérico na falência primária de enxerto.....	25
Tabela 5	Resultados da análise da curva ROC para o sódio na FPE.....	26
Tabela 6	Avaliação das características demograficas do receptor em relação FPE.....	27
Tabela 6.1	Avaliação das características hemodinâmicas do receptor em relação à FPE	27
Tabela 6.2	Avaliação das características laboratoriais do receptor em relação à FP.....	27
Tabela 7	Avaliação das características antropométricas do doador em relação à FPE.....	28
Tabela 7.1	Avaliação das causas de morte encefálica em relação à FPE..	28
Tabela 7.2	Avaliação dos antecedentes do doador em relação à FPE.....	28
Tabela 7.3	Avaliação das características hemodinâmicas do doador em relação à FPE	28
Tabela 7.4	Avaliação do uso de drogas vasoativas no doador em relação à FPE.....	29

Tabela 7.5	Avaliação das características laboratoriais do doador em relação à FPE.....	29
Tabela 7.6	Avaliação das características gasométricas do doador em relação à FPE.....	30
Tabela 8	Avaliação das características cirúrgicas em relação à FPE.....	30
Tabela 9	Resultados do modelo logístico para FPE com sódio quantitativo.....	31
Tabela 10	Resultados do modelo logístico para FPE com sódio qualitativo.....	31

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Boxplot de Na sérico do doador em FPE.....	25
Figura 2	Curva ROC de Na sérico no doador em FPE.....	26
Figura 3	Diagrama dos fluxos no sarcolema e mitocôndria. <i>Murphy E; Circulation Research</i> 2009, 104:292-30.....	35
Figura 4	Componentes físicos básicos da bomba sódio-potássio. <i>Guyton & Hall, Textbook of Medical Physiology,</i> <i>(11th Edition, 2006)</i>	37

RESUMO

RESUMO

Finger MA. *Hipernatremia do doador como fator de risco para falência primária de enxerto após transplante cardíaco* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2013. p. 66.

Introdução: O transplante cardíaco exerce um papel relevante no tratamento da insuficiência cardíaca grave. Dentro dos desfechos desfavoráveis a seus resultados, a falência primária do enxerto é reconhecida, como condição de gravidade e mortalidade elevada. Os fatores implicados no aparecimento da falência primária do enxerto ainda não são bem esclarecidos e sua relevância é pouco estudada. **Objetivo:** Observar se há associação entre hipernatremia do doador e de outras variáveis com o desenvolvimento da falência primária do enxerto (FPE). **Métodos:** Foram avaliados, retrospectivamente, 200 pacientes submetidos à cirurgia de Transplante Cardíaco Ortotópico (TxC) no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), no período entre 01/01/2001 e 31/12/2010, sendo cotado os níveis de sódio sérico no doador. Além disto, foram avaliados outros fatores relacionados ao doador, ao receptor e ao procedimento cirúrgico. Após a identificação de que o sódio sérico do doador estava elevado no grupo de receptores com FPE, um ponto de corte foi obtido pela curva ROC. O nível de significância dos testes foi de 5%. Um modelo de regressão logística múltipla foi ajustado para avaliar os efeitos de fatores e covariáveis presentes na FPE. **Resultados:** Entre os pacientes que desenvolveram falência primária do enxerto, a média do sódio sérico foi de 162,0 mEq/l contra 153,6 mEq/l dos que não apresentaram FPE. O valor de corte pela curva ROC foi de 159 mEq/l. Houve diferença significativa ($p < 0,03$) entre os dois grupos com aumento de ocorrência de falência primária do enxerto nos pacientes que receberam órgãos oriundos de doadores com sódio sérico >159 mEq/l. A outra variável que apresentou valor significativo ($p=0,04$) foi o tabagismo do doador. **Conclusão:** Com base nesses achados, observou-se que existe associação entre a elevação do sódio sérico do doador com o desenvolvimento de falência primária do enxerto, após o transplante cardíaco.

Descritores: Transplante cardíaco; Enxerto cardíaco; Falência primária do enxerto.

ABSTRACT

ABSTRACT

Finger MA. *Hypernatremia of donor as a risk factor for primary graft failure after heart transplantation* [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia [Dante Pazzanese Institute of Cardiology], University of São Paulo Associate Entity; 2013. p. 66.

Introduction: Cardiac transplantation has a role in the treatment of severe heart failure. Within the unfavorable outcomes to their results, the primary graft failure is recognized as a condition of severity and high mortality. The factors involved in the onset of primary graft failure are still unclear and their relevance is poorly studied. **Objective:** Observe if there is an association between donor hypernatremia and other variables with the development of primary graft failure (PGF). **Methods:** We retrospectively evaluated 200 patients who underwent surgery for orthotopic heart transplantation (HT) at the Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) in the period between 01/01/2001 and 12/31/2010, and evaluated the serum sodium levels in the donor. Furthermore, we assessed other factors related to the donor, the recipient and the surgical procedure. After identification that the donor serum sodium was higher in the group of receivers with PGF, a cutoff point was obtained by ROC curve. The level of significance of the tests was 5%. A multiple logistic regression model was fitted to assess the effects of factors and covariates present in PGF. **Results:** Among patients who developed primary graft failure, the mean serum sodium was 162.0 mEq/l versus 153.6 mEq/l of which showed no PGF. The cutoff value for the ROC curve was 159 mEq/l. There was an important difference ($p < 0.03$) between the two groups with increased incidence of primary graft failure in patients who received organs from donors with serum sodium > 159 mEq/l. The other variable that showed a significant value ($p = 0.04$) was smoking from the donor. **Conclusion:** Based on these findings, we observed that there is an association between elevated serum sodium from the donor with the development of primary graft failure after heart transplantation.

Descriptors: Heart transplantation; Graft cardiac; Primary graft failure.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Em 1964, iniciou-se a chamada “era clínica”, quando James D. Hardy idealizou o primeiro transplante. Como não possuía um doador para o momento em que o possível receptor deteriorava as funções vitais, pois na época não havia o conceito de morte encefálica, era necessário esperar o doador apresentar parada cardíaca. Sendo assim, optou por realizar xenotransplante, sendo implantado um coração de primata e o receptor morreu 1 hora, após desmame da circulação extracorpórea. Em 1967, em Cape Town, África do Sul, o Dr. Christian Barnard realizou o primeiro transplante cardíaco com sucesso em um paciente masculino, de 54 anos, portador de cardiomiopatia isquêmica. A técnica empregada foi a de “Shumway”, e a imunossupressão usada foi uma combinação de irradiação localizada, azatioprina, prednisona e actinomicina C, para prevenção de rejeição, e o paciente faleceu no 18º dia pós-operatório de pneumonia por *Pseudomonas*. Entre o final dos anos de 1960 e a década de 1970, em que a sobrevida estimada dos receptores de transplante cardíaco era de 42% em 6 meses; 37% em 18 meses e 26% em 2 anos, foi caracterizada pela busca do controle de rejeição com os agentes imunossupressores existentes na época (azatioprina, prednisona, metilprednisolona, globulina antilinfócitos), e pesquisa para monitorização da rejeição, visto que seu diagnóstico era baseado em critérios clínicos e mudanças eletrocardiográficas. Nesse campo, o maior avanço foi realizado por Caves,

em 1973, quando descreveu a técnica de biópsia endocárdica, que é empregada até os dias de hoje. Com esta evolução, verificou-se melhora na sobrevida, sendo então estimada em 43% em 1 ano, 40% em 2 anos e em 26% no 3º ano.

A atual era do transplante inicia-se no final dos anos 1970, com a descrição por J. F. Borel dos efeitos imunossupressores do metabolito isolado de um fungo de solo suíço, a ciclosporina A, que atua seletivamente nos linfócitos. Em junho de 1978, a revista *The Lancet* publicou dois artigos com uso da ciclosporina A em experimentos animais e, assim, ocorreu o início da imunossupressão moderna. Em 1980, Shumway, na Universidade de Stanford, incorporou a ciclosporina A à prática clínica do transplante cardíaco.¹⁻⁴

Desse modo, com um entendimento melhor da fisiologia e da fisiopatologia do coração transplantado, com técnica operatória definida, com controle da rejeição aguda por meio da imunossupressão, com drogas mais efetivas e sua monitorização guiada pela biópsia endomiocárdica, o uso de antibióticos mais eficazes para controle das infecções, os resultados melhoraram, possibilitando o manejo mais adequado das alterações imunológicas, controle melhor das morbidades a longo prazo e tratamento mais eficaz das infecções. Assim sendo, o transplante cardíaco mantém-se como tratamento efetivo e de escolha para insuficiência cardíaca avançada, pois apresenta resultados favoráveis, tanto no aumento da sobrevida como na qualidade de vida dos pacientes.⁵⁻⁸

Nas últimas décadas, vem se observando aumento consistente na curva de sobrevida após o transplante, com grande número de pacientes apresentando mais de uma década de evolução, isto, possivelmente, reflita a evolução de todos os pontos principais, ou seja, a cirurgia, pós-operatório, imunossupressão, controle de infecções e melhor cuidado com as morbidades a longo prazo.

Apesar desta evolução, o pós-operatório imediato permanece, como momento crucial com impacto na mortalidade nos primeiros 30 dias. As principais causas da perda precoce do enxerto descritas na literatura são: a rejeição hiperaguda, a rejeição aguda grave, a falência de ventrículo direito por hipertensão pulmonar do receptor e eventos relacionados com o procedimento cirúrgico. Entretanto, a principal causa de insucesso nesse período é a denominada Falência Primária do Enxerto (FPE), que é responsável por, aproximadamente, 40% da mortalidade a despeito de toda a evolução tecnológica disponível para o diagnóstico e tratamento. Esta condição, apesar de sua relevância, mantém-se pouco explorada e muitos fatores que propiciam seu desenvolvimento não são bem conhecidos. Acredita-se que contribuam para a ocorrência de FPE, fatores relacionados às características do receptor, doador e procedimento cirúrgico.⁹⁻¹²

Com base em revisão da literatura, bem como na experiência do centro transplantador, foi considerada falência primária do enxerto a seguinte condição: grave comprometimento hemodinâmico, desenvolvido nas primeiras 24 horas após o transplante cardíaco, que necessita de suporte hemodinâmico com mais de duas drogas inotrópicas ou uso de suporte

circulatório mecânico, quer com Balão de Contrapulsção Intra-Aórtico (BIA) ou Dispositivo de Assistência Ventricular (DAV), que pode evoluir para parada cardiorrespiratória e/ou óbito. O diagnóstico de Falência Primária do Enxerto é baseado na evolução clínica, de acordo com sua apresentação clínica mais clássica que é de choque cardiogênico, visto que a câmara esquerda é mais frequentemente envolvida, mas também pode-se ter acometimento biventricular ou do ventrículo direito isoladamente, sendo excluídas do diagnóstico de FPE as condições secundárias que levem à disfunção do enxerto, tais como: rejeição hiperaguda, sangramento importante e hipertensão pulmonar grave.^{10,13-18}

Dentro das características dos doadores associadas ao desenvolvimento de FPE, a hipernatremia presente na seleção do doador é um fator já estabelecido, como responsável por resultados desfavoráveis no transplante hepático.^{19,20} Entretanto, quando se discute esta condição no transplante cardíaco, são encontrados poucos relatos na literatura, e controversos. Um estudo mostra a influência da hiper e da hiponatremia, como fatores preditores de mortalidade precoce, em 1 ano após o transplante²¹, mas estes achados não foram observados em outros dois estudos, sendo um de centro único e outro multicêntrico.^{22,23} Todavia, o nível sérico de sódio do doador faz parte do score do Eurotransplante de avaliação para utilização ou recusa do órgão a ser transplantado.²⁴

O fundamento desta pesquisa baseou-se na constatação da elevação do sódio sérico do doador no transplante hepático^{19,20}, nas incertezas dessa elevação no transplante cardíaco^{21,22} e no resultado de um projeto piloto

realizado em nosso serviço, no qual o achado sugeriu que a hipernatremia no doador tem relação com complicações, após o implante do enxerto.²⁵

Define-se como potencial doador o indivíduo em morte encefálica, excluídas as contraindicações que possam representar algum risco aos receptores.^{6,26-29}

As principais condições levadas em consideração na seleção do doador são: idade, condição clínica, uso de droga vasoativa, infecções, presença de doença cardíaca estrutural (coronariopatia, valvopatia, hipertrofia ventricular) e logística de captação^{8,24,30,31}. Segundo o Sistema Estadual de Transplante da Secretária de Saúde do Estado de São Paulo, as principais causas de recusa para a utilização de corações doados são: idade do doador, uso de drogas vasoativas, instabilidade hemodinâmica, logística, antecedentes mórbidos e infecção. Para avaliação do possível doador, devem ser realizados histórico pessoal e familiar, exames complementares (eletrocardiograma, radiografia de tórax, avaliação da função renal e hepática, hemograma) e avaliação sorológica, que deve incluir: pesquisa do vírus da imunodeficiência humana (HIV I e II); vírus humano da leucemia de células T (HTLV-I e II); hepatites pelo vírus B e C; citomegalovírus e Epstein-Barr vírus; toxoplasmose; Chagas e sífilis. Todas estas informações são compiladas em uma ficha denominada INFORMAÇÕES SOBRE O DOADOR DE MÚLTIPLO ÓRGÃOS (Anexo A), do Sistema Estadual de Transplante do Estado de São Paulo.

O processo de doação e alocação de órgãos humanos deve atender integralmente às determinações da Portaria nº 3.407, de 05/08/1998, do

Ministério da Saúde, que regulamenta as disposições da Lei n. 9.434, de 04/02/1997, e do Decreto n. 2.268, de 30/07/1997. O Conselho Federal de Medicina (CFM), no uso das atribuições conferidas pela Lei nº 3.268, de 30/09/1957, regulamentada pelo Decreto nº 44.045, de 19/07/1958 e, considerando que a Lei nº 9.434, de 04/02/1997, determina em seu artigo 3º que compete ao CFM definir os critérios para diagnóstico de morte encefálica (Anexo B).

Um ponto fundamental para o sucesso do transplante cardíaco encontra-se na seleção e manutenção do potencial doador. Sabendo que o coração sofre com a instabilidade provocada pela morte encefálica, é de fundamental importância a conduta ativa para manter as condições clínicas estabilizadas, com o objetivo de preservar a qualidade do órgão a ser transplantado e atenção especial deve ser dada ao suporte hemodinâmico, para manter uma pressão arterial média maior ou igual a 60 mmHg. A manutenção e, por muitas vezes, a recuperação do possível doador é de vital importância para a estrutura do transplante cardíaco, uma vez que, apesar de um contínuo esforço para termos mais doadores à disposição do sistema, vivemos em estado de carência de doadores. Muitas publicações referem que, após uma intervenção efetiva, podemos recuperar doadores limítrofes com bons resultados no transplante cardíaco.^{32,33,34}

No Estado de São Paulo, a Secretaria de Saúde distribui, por intermédio do Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos (SPOT), o PROTOCOLO PARA MANUTENÇÃO DE POSSÍVEIS DOADORES (Anexo C).

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Constatar a influência do nível sérico elevado de sódio no doador e a ocorrência de falência primária do enxerto.

2.2 Objetivo secundário

Constatar a influência de outras variáveis e a ocorrência de falência primária do enxerto.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Receptores

Retrospectivamente, foram avaliados 200 pacientes ($n=200$) submetidos à cirurgia de transplante cardíaco ortotópico (TxC) no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), entre janeiro de 2001 e dezembro de 2010. Os dados da evolução e dos eventos clínicos no período de pós-operatório imediato (24 horas) foram registrados em um banco de dados, com enfoque na presença da síndrome de baixo débito cardíaco (hipotensão arterial sistêmica, pressão arterial sistólica < 90 mmHg), que evoluiu para a necessidade de suporte hemodinâmico com o uso de assistência circulatória (Balão de Contrapulsção Intra-Aórtico) e/ou parada cardiorrespiratória e óbito. As características avaliadas do receptor foram: gênero, idade, peso, altura, cor, cardiopatia de base, pressão de átrio direito em mmHg, pressão sistólica de artéria pulmonar em mmHg, gradiente transpulmonar, creatinina mg/dl, ureia mg/dl, clearance de creatinina em ml/min e cirurgia prévia (reoperação).

3.2 Doadores

Duzentos (200) doadores foram selecionados pelos dados fornecidos pela Central de Transplante do Sistema Estadual de Transplante, que encaminha à equipe ficha contendo os dados do doador (Anexo A) com as informações, dados demográficos do possível doador, exame físico,

evolução do caso, se teve parada cardiorrespiratória, se houve ou não uso de droga vasopressora, qual a usada e a dose por $\mu\text{g/kg/mim}$, exames laboratoriais e também as sorologias, tipagem sanguínea, eletrocardiograma e radiografia de tórax. Quando disponíveis são realizados ecocardiograma para avaliação da função ventricular e valvas cardíacas e cineangiocoronagrafia para avaliação da artérias coronárias. De acordo com estas informações, a primeira avaliação é feita considerando: idade, droga e a dose da substância vasopressora, estabilidade hemodinâmica e peso. A decisão final de aceitar ou não o doador, muitas vezes, é feita no hospital da captação pela equipe transplantadora responsável.

Os cuidados de manutenção clínica do doador são realizados no hospital de origem do doador e a Central de Transplante da Secretaria de Saúde disponibiliza o PROTOCOLO PARA MANUTENÇÃO DE POSSÍVEIS DOADORES (Anexo C). Para tanto, devem ser realizados histórico do doador, história pessoal e familiar, exames complementares (eletrocardiograma, radiografia de tórax, avaliação da função renal e hepática, hemograma) e avaliação sorológica, que deve incluir: pesquisa do vírus da imunodeficiência humana (HIV I e II); vírus humano da leucemia de células T (HTLV-I e II); hepatites pelo vírus B e C; citomegalovírus e Epstein-Barr vírus; toxoplasmose; Chagas e Sífilis. Todas estas informações são copiladas em ficha denominada INFORMAÇÕES SOBRE O DOADOR DE MÚLTIPLO ÓRGÃOS (Anexo A), do Sistema Estadual de Transplante do Estado de São Paulo.

Com a escassez de doadores, é necessário que essas diretrizes estejam presentes. Na abordagem convencional para manutenção do doador, deve-se manter o equilíbrio volêmico com o objetivo de manter pressão venosa central entre 6 e 10 mmHg e corrigir as alterações metabólicas, tais como: acidose mantendo o pH entre 7,40 e 7,45, corrigir a hipoxemia mantendo o PO₂ maior que 80 mmHg e a saturação de O₂ maior que 95%; controlar a hipercapnia mantendo PCO₂ entre 30 e 35 mmHg e manter o hematócrito maior ou igual a 30% e hemoglobina maior ou igual a 10 g/dl. Para obter sucesso nesse objetivo, deve-se ajustar a dose dos inotrópicos e, sempre que possível, a noradrenalina e epinefrina devem ser descontinuadas em favor do uso de dopamina ou dobutamina em uma dose menor que 10 µg/kg/min. É necessária a correção hormonal para o controle do *Diabetes insipidus*, com uso de vasopressina intravenosa ou acetato de desmopressina (DDAVP) intranasal na dose 10 a 20 µcg/dia. Também é indicado a reposição tireoidiana com triiodotironina 4 mg em *bolus* seguida da infusão de 3,0 mg/h ou tiroxina 20 mg *bolus* e seguida de 10 mg/h, sendo prescrito o uso de hidrocortisona 100 mg IV 6/6h.

O controle da hiperglicemia é realizado conforme os protocolos de insulina, com o objetivo de manter a glicemia entre 110 e 150 mg/dl. Resumindo, deve-se obter um bom controle hemodinâmico mas, para que isto ocorra, deve ser restaurada a euvolemia, ajustando-se as doses das drogas vasoativas para manter a pós-carga adequada otimizando, assim, o débito cardíaco, sem depender de altas doses de β-agonistas, que

aumentam a demanda miocárdica de oxigênio e levam à depleção das reservas energéticas do miocárdio.^{6,35-42}

Nesta pesquisa, os fatores dos doadores avaliados foram: idade, gênero, peso (kg), altura (m), presença de hipertensão arterial sistêmica, uso de álcool, tabagismo, uso de drogas ilícitas, ocorrência de parada cardiorrespiratória prévia, causa da morte encefálica, pressão arterial sistêmica média (mmHg), uso de drogas vasoativas dobutamina ($\mu\text{g/kg/min}$), dopamina ($\mu\text{g/kg/min}$), noradrenalina ($\mu\text{g/kg/min}$), hemoglobina (g/dl), hematócrito (%), leucócitos ($10^3/\mu\text{l}$), plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$), ureia (mg/dl), creatinina (mg/dl), sódio (mEq/l), potássio (mEq/l), glicemia (mg/dl), CPK (iu/l), CK-MB (iu/l), amilase (iu/l), proteína total (mg/dl), globulina (mg/dl), albumina (mg/dl), TGO (iu/l), TGP (iu/l), fosfatase alcalina (iu/l), GGT (iu/l), bilirrubinas totais (mg/dl), PH, PO₂ (mmHg), PCO₂ (mmHg), saturação de O₂ (%). A dosagem de sódio sérico foi incluída na análise e valores elevados não eram considerados como contra-indicação durante esse período.

3.3 Cirurgia de captação do enxerto

A captação do órgão é feita por meio de toracotomia mediana longitudinal transesternal, com pericardiotomia longitudinal pré-frênica. A seguir, são feitas a inspeção e palpação detalhadas para verificar se há presença de hematomas ou traumas no miocárdio e/ou grandes vasos, bem como constatar a ausência de frêmitos e placas ateromatosas visíveis ou palpáveis nas artérias coronárias. A aorta ascendente e a artéria pulmonar

são isoladas, seguindo-se a dissecação da veia cava inferior. A veia cava superior é ligada próxima à veia ázigos e realiza-se o pinçamento da veia cava inferior.

Nos casos de transplante cardíaco pela técnica bicaval, não é realizada a ligadura da veia cava superior. Após o esvaziamento do coração, a aorta é pinçada o mais distalmente possível, iniciando a infusão da solução de cardioplegia por punção da aorta ascendente. A veia cava inferior é seccionada para manter as cavidades direitas descomprimidas e permitindo a drenagem da solução cardioplégica infundida, e as câmaras esquerdas são descomprimidas pela retirada da extremidade da auricula esquerda ou por abertura da veia pulmonar superior direita. Após o término da infusão de solução cardioplégica, a aorta é seccionada distalmente, seguida da secção da veia cava superior e das veias pulmonares superiores direita e esquerda, completando a retirada do enxerto.^{21,43}

Em nosso serviço, a preservação miocárdica era realizada com uma solução padrão que continha a seguinte composição: 500 ml de glicose a 5% mais 6,0 ml de cloreto de potássio 19,1% mais 4,0 ml de bicarbonato de sódio 8,4%. Esta solução foi usada até 2007, quando foi iniciado o uso de solução industrial - Celsior®, *Genzyme Corporation* (Anexo D)^{44,45}.

Após a retirada, o órgão é colocado em um recipiente fechado com soro fisiológico a 4° C e, a seguir, é introduzido em saco plástico com gelo estéril e, finalmente, acomodado em caixa térmica para o transporte.

3.4 Cirurgia no receptor e implante do enxerto

A técnica cirúrgica bicaval-bipulmonar^{46,47} é a preconizada em nosso serviço para o transplante ortotópico e mantém a integridade do enxerto. O coração nativo é acessado por meio de toracotomia mediana e pericardiotomia longitudinal pré-frênica, seguindo-se a preparação para circulação extracorpórea (CEC) com heparinização sistêmica (5 mg/kg) e canulação da aorta ascendente ou da artéria femoral e, seletivamente, das veias cavas. Após o início da CEC, a temperatura esofágica é rebaixada para um nível próximo de 25°C. Na remoção do coração nativo, o átrio direito é ressecado integralmente, deixando-se os cotos correspondentes à veia cava superior e à inferior, o átrio esquerdo também é totalmente removido, sendo mantidos apenas os dois segmentos em que estão inseridas as veias pulmonares. O coração do doador é preparado por meio de incisão entre as veias pulmonares superior e inferior de cada lado, obtendo-se dois orifícios de desembocadura. O implante iniciava-se pela sutura das veias pulmonares esquerda e direita, respectivamente, e seguido pela anastomose de ambas as veias cavas do doador aos cotos remanescentes, começando pela veia cava inferior. O transplante bicaval-bipulmonar era finalizado com a anastomoses das grandes artérias pulmonar e aorta.

Todos os pacientes receberam no pré-operatório dose de 10 mg/kg de metilprednisolona e antibioticoterapia profilática (inicialmente, com cefazolina e, a partir de 2009, passou-se a utilizar vancomicina, de acordo com orientação de CCIH do IDPC).

Do ato cirúrgico, foram avaliadas os seguintes dados da técnica cirúrgica, tempo de isquemia (min), que corresponde ao tempo de início da retirada até o implante completo do enxerto, discordância entre os gêneros do doador e receptor, razão entre o peso do doador e o do receptor (peso doador/peso receptor)⁴⁸, solução de preservação e presença de falência primária de enxerto.

3.5 Cuidados na Unidade de Recuperação Pós-Operatória do Receptor

Ao chegar à Unidade de Recuperação Pós-Operatória (ROP), os pacientes receberam outra dose de corticosteróide (metilprednisolona 10 mg/kg), sendo mantida até o 7º dia pós-operatório; quando se iniciava a diminuição gradual, a profilaxia com antibiótico era mantida por, pelo menos, 48 horas. Na ROP, os pacientes eram mantidos em ventilação mecânica e prosseguia-se o desmame, de acordo com a evolução clínica. Todos receberam drogas vasoativas com o objetivo de manter o cronotropismo, e as mais utilizadas foram dobutamina (dose de 5,0 µg/kg/min) e dopamina (dose de 5,0 µg/kg/min) por 48 à 72 horas.

3.6 Definição da falência primária do enxerto

Grave comprometimento hemodinâmico, desenvolvido nas primeiras 24 horas após o transplante cardíaco, que necessita de suporte hemodinâmico com mais de duas drogas inotrópicas ou uso de suporte circulatório mecânico, quer com Balão de Contrapulsção Intra-Aórtico (BIA), que pode evoluir para parada cardiorrespiratória e/ou óbito.

3.7 Tratamento da falência primária do enxerto

O tratamento da falência primária do enxerto é extremamente desafiador, pois incorre em uma taxa substancial de mortalidade precoce que ocorre apesar de todo o tratamento intensivo realizado nesse período.^{49,50} Tal abordagem é feita com manejo medicamentoso, sendo usada uma variedade de agentes inotrópicos, tais como: as catecolaminas (dopamina, dobutamina e noradrenalina), o inibidor da fosfodiesterase, milrinoma e, recentemente, a literatura também descreve o uso de levosimendana.⁵¹ O tratamento medicamentoso está indicado nos casos mais leves e parece ser suficiente para restaurar a contratilidade miocárdica e a estabilidade hemodinâmica. Nos casos de maior gravidade, deve-se aventar a instituição de suporte circulatório mecânico^{52,53} (balão intra-aórtico de contrapulsção, dispositivos de assistência ventricular e ECMO). Em nosso serviço, nos casos de gravidade elevada, lança-se mão do BIA que, muitas vezes, é indicado precocemente ainda dentro do centro cirúrgico. Esta conduta está de acordo com a literatura, que preconiza não postergar a aplicação de suporte circulatório mecânico, que se impõe no quadro clínico representado com o choque cardiogênico. Uma vez instituído o tratamento adequado, deve-se realizar constantemente avaliações à beira do leito, para julgamento da recuperação da contratilidade miocárdica que, de acordo com a literatura, ocorre por volta de 72 horas, após o início de tratamento, mas há relatos de recuperação em 1 dia e recuperação mais tardia em até 7 dias após o transplante cardíaco. Outra consideração a ser feita é se, nos casos refratários, deve-se ou não considerar a indicação de retransplante.⁵⁴

3.8 Método estatístico

Estatísticas descritivas de frequências, absoluta (n) e relativa (n), foram apresentadas para as medidas qualitativas observadas. As medidas quantitativas foram resumidas em média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo, máximo e intervalo interquartilico (IIQ) = (percentil 25 – percentil 75).

Para verificar a existência de associação entre as medidas qualitativas e a ausência ou presença da FPE no receptor foi aplicado o teste Qui-quadrado de *Pearson* ou o teste exato de *Fisher*.⁵⁵ A comparação das medidas quantitativas foi feita pelo teste t de *Student*⁵⁶ ou pelo não paramétrico de *Mann-Whitney*.⁵⁷

Após a identificação dos valores estatisticamente significativos, de sódio sérico do doador no grupo de receptores com FPE, um ponto de corte para discriminar os dois grupos, ou seja, um ponto para o sódio sérico com base no qual são observadas maiores ocorrências de FPE, foi obtido pela maximização da sensibilidade e especificidade dos pontos da curva ROC - *Receiver Operating Characteristic*⁵⁸, o qual corresponde ao ponto da curva ROC de menor distância de sensibilidade e especificidade de 100%. O nível de significância dos testes foi de 5%, ou seja, diferenças significativas foram consideradas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que 5%. As análises estatísticas foram feitas com auxílio do software SPSS versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago IL, 2004).

Um modelo de regressão logística múltipla⁵⁹ foi ajustado para avaliar os efeitos de fatores e covariáveis presentes na FPE. O tamanho do efeito, quando significativo, foi medido pela razão de chances (*Odds Ratio* = OR) e respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Quando foram analisadas as características dos receptores (Tabelas 1, 1.1, 1.2, 1.3), houve predomínio do gênero masculino em 81,5% dos pacientes transplantados, e a cardiomiopatia isquêmica foi a mais prevalente (30,5% dos casos). A idade média dos receptores foi de 47,1 ($\pm 13,71$) anos. Hipertensão pulmonar (PAPS > 50 mmHg) ocorreu em 39 pacientes (19,8%). A média do *clearence* de creatinina foi de 51,97 ($\pm 24,12$) ml/min. Foram transplantados sete pacientes (3,5%) com diagnóstico de Diabetes tipo 2 que usavam metformina em dose menor que 1,0 grama/dia e sem lesão em órgão alvo.

Tabela 1 Características antropométricas do receptor

Gênero masculino n(%)		163 (81,5)
Idade média ($\pm$)		47,1 (13,71)
Cardiopatia de base n (%)	Isquêmica	61 (30,5)
	Idiopática	59 (29,5)
	Chagásica	58 (29)
	Outras	22 (11)
Peso média ($\pm$)		63,57 (11,92)
Cor n (%)	Branca	143 (71,5)
	Parda	35(17,5)
	Negra	22 (11)
Altura média ($\pm$)		1,66 (0,08)

Tabela 1.1 Características hemodinâmicas do receptor

Pressão átrio direito	média ($\pm$)	9,97 (6,02)
PAP sistólica > 50 mmHg	n(%)	39 (19,8)
Gradiente transpulmonar	média ($\pm$)	7,45 (3,27)

Tabela 1.2 Características laboratoriais do receptor

Creatinina	média ($\pm$)	1,34 (0,38)
Ureia	média ($\pm$)	56,28 (25,51)
Clearence creatinina	média ($\pm$)	51,97 (24,13)

Entre as características dos doadores (Tabelas 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 e 2.6), nota-se que a maioria foi do gênero masculino, 67,5% com idade média de 28,84 ($\pm 10,07$), e a principal causa de morte foi por traumatismo cranioencefálico. Para suporte hemodinâmico a noradrenalina foi usada em 110 pacientes, e em 80, foram doses maiores que 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$.

Tabela 2 Características antropométricas do doador

Gênero masculino n (%)	135 (67,5)
Peso média ($\pm$)	75,19 (12,49)
Idade média ($\pm$)	28,84 (10,07)

Tabela 2.1 Causas de morte encefálica (%)

TCE	112 (56)
FAF	1 (0,)
AVCi	4 (2)
AVCh	67 (33,5)
Anoxia cerebral	12 (6)
TU cerebral	4 (2)

Tabela 2.2 Antecedentes do doador

HAS	38 (19,19)
Uso de álcool	29 (14,72)
Tabagismo	30 (15,74)
Drogas ilícitas	8 (4,06)
PCR prévia	36 (18,37)

Tabela 2.3 Características hemodinâmicas do doador

Pressão arterial – média ($\pm$)	88,77 (16,32)
------------------------------------	---------------

Tabela 2.4 Uso de drogas vasoativas no doador

Dopamina - n (%)	73 (37,8)
Dopamina dose - média ($\pm$)	2,56 (3,9)
Dobutamina – n (%)	3 (1,5)
Noradrenalina – n (%)	110 (55)
Dose $\leq$ 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$	30 (15)
Dose $>$ 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$	80 (40)
Noradrenalina dose - média ($\pm$)	0,29 (0,31)

Tabela 2.5 Dados laboratoriais do doador

CPK - média ($\pm$)	3399,66 (10545,820)
CK-MB - média ($\pm$)	77,84 (141,08)
Hb - média ($\pm$)	10,8 (2,58)
Ht - média ($\pm$)	32,24 (7,57)
Leucócitos - média ($\pm$)	15216,33(7215,05)
Plaquetas - média ($\pm$)	161283 (99901,55)
Ureia - média ($\pm$)	43,54 (27,44)
Creatinina - média ($\pm$)	1,46 (1,04)
Potássio - média ($\pm$)	3,85 (0,95)
Glicemia - média ($\pm$)	167,15 (89,88)
Sódio - média ($\pm$)	155,69 (16,31)
Amilase - média ($\pm$)	175, 47 (245,32)
TGO - média ($\pm$)	140, 52 (306,92)
TGP - média ($\pm$)	90,88 (169,95)
Bilirrubinas totais - média ($\pm$)	0,79 (0,92)

Tabela 2.6 Dados gasométricos do doador

FiO ₂ - média ($\pm$)	81,52 (25,31)
Ph - média ($\pm$)	7,34 (0,11)
PO ₂ - média ($\pm$)	177,11 (95,63)
PCO ₂ - média ($\pm$)	39,16 (16,39)
SO ₂ - média ($\pm$)	97,07 (6,68)

Nos dados da Tabela 3, observa-se que as principais características referentes a cirurgia foram: a técnica cirúrgica preponderante foi a bipulmonar-bicaaval em 98% dos casos, o tempo de isquemia médio de 138,27 minutos ($\pm$ 33,46) e a relação do peso do doador e do receptor foi de 1,21 ($\pm$ 0,24). A ocorrência de falência primária de enxerto ocorreu em 49 pacientes (24,5%).

Tabela 3 Características cirúrgicas

Técnica cirúrgica - n (%)	
Bipulmonar	196 (98)
Unipulmonar	4 (2)
Discordância sexo receptor/doador - n(%)	
M – M	113 (56,5)
M – F	49 (24,5)
F – M	22 (11)
F – F	16 (8)
Tempo de isquemia - média ($\pm$)	138,27 (33,46)
Relação peso D/R - média ($\pm$)	1,21 (0,24)
Falência primária de enxerto - n (%)	49 (24,5%)
Preservação - n (%)	
Solução padrão	137 (68,5)
Celsior®	63 (31,5)

Na análise univariada, a média do sódio sérico do doador em relação a presença ou não de FPE é descrita nos dados da Tabela 4 e na Figura 1. Os valores de Na sérico do doador foram estatisticamente maiores no grupo de receptores que apresentaram FPE ($p=0,001$).

Tabela 4 Análise do sódio sérico na falência primária de enxerto

Na mEq/l	FPE	
	Não	Sim
Média ($\pm$)*	153,6 (15,8)	162,0 (16,5)
Mínimo	113,0	123,0
Percentil 25	142,0	152,0
Mediana	153,0	165,0
Percentil 75	164,0	173,0
Máximo	190,0	202,0

*Valor de $p = 0,001$: teste de *Mann-Whitney*

Figura 1 - Boxplot de Na sérico do doador em FPE.

A curva ROC (Figura 2) e a Tabela 5 serviram para determinar o valor de corte do Na sérico do doador para a FPE que foi de 159 mEq/L.

Tabela 5 Resultados da análise da curva ROC para o sódio na FPE

Área	IC 95%	Valor de p
0,654	(0,564; 0,745)	0,0012
Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
159	63,3%	67,6%

Figura 2 - Curva ROC de Na sérico no doador em FPE.

Dos 121 pacientes receptores, cujos doadores apresentaram valores de sódio sérico ≤ 159 mEq/l, a FPE ocorreu em 18 (15,3%) e nos 79 receptores, cujos doadores tiveram valores de sódio ≥ 159 mEq/l, a FPE ocorreu em 31 (39,2%) com diferença significativa ($p < 0,001$).

As análises das características dos receptores, doadores e da cirurgia em relação à presença ou não de FPE estão dispostos nos dados das Tabelas 6, 7 e 8. As variáveis que apresentaram diferença significativa em relação à presença de FPE foram sódio sérico no doador > 159 mEq/l ($p <$

0,001) e tabagismo do doador ($p=0,04$). Outras variáveis que apresentaram valor de $p < 0,10$ foram: idade do doador ($p=0,068$), PH da gasometria do doador ($p=0,072$) e pressão arterial da artéria pulmonar < 50 mmHg ($p=0,061$).

Tabela 6 Avaliação das características demográficas do receptor em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não (n=151)	Sim (n=49)		
Gênero masculino - n%	122 (80,8)	41 (83,7)	163 (81,5)	0,652
Cardiopatia de base - n%				0,214
Isquêmica	49 (32,5)	12 (24,5)	61 (30,5)	
Idiopática	47 (31,1)	12 (24,5)	59 (29,5)	
Chagásica	38 (25,2)	20 (40,8)	58 (40,8)	
Outras	17 (11,3)	5 (10,2)	22 (11)	
Cor - n%				0,491
Branco	109 (72,20)	34 (69,4)	143 (71,5)	
Pardo	24 (15,9)	11 (22,4)	35 (17,5)	
Negro	18 (11,9)	4 (8,2)	22 (11)	
Altura - média ($\pm$)	1,66 (0,09)	1,68 (0,07)	1,66 (0,08)	0,086
Peso - média ($\pm$)	62,83 (12,11)	65,86 (11,14)	63,57 (11,92)	0,122
IMC - média ($\pm$)	22,82 (3,77)	23,31 (3,72)	22,94 (3,75)	0,448
Idade - média ($\pm$)	47,35 (14,3)	46,33 (11,84)	47,1 (13,71)	0,343
Reoperação - média ($\pm$)	46 (30,5)	12 (24,5)	58 (29)	0,423

Tabela 6.1 Avaliação das características hemodinâmicas do receptor em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não	Sim		
Pressão de átrio direito (mmHg) - média ($\pm$)	9,77 (5,61)	10,62 (7,23)	9,97 (6,02)	0,818
PAP sistólica > 50 mmHg - n (%)	34 (22,8)	5 (10,4%)	39 (19,8%)	0,061
GTP (mmHg)n - média ($\pm$)	7,63 (3,49)	6,95 (2,6)	7,45 (3,27)	0,573

Tabela 6.2 Avaliação das características laboratoriais do receptor em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não	Sim		
Creatinina - média ($\pm$)	1,34 (0,39)	1,34 (0,3)	1,34 (0,38)	0,931
Ureia - média ($\pm$)	55,54 (23,94)	59,13 (31,09)	56,28 (25,51)	0,987
Clearence creatinina média ($\pm$)	53,01 (24,46)	47,73 (22,73)	51,97 (24,13)	0,336

Tabela 7 Avaliação das características antropométricas do doador em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não	Sim		
Gênero masculino – n	102	33	135	0,979
Peso (kg) - média (±)	75,01 (12,3)	75,76 (13,17)	75,19 (12,49)	0,989
Idade (anos) - média (±)	28,12 (10,02)	31,04 (10,01)	28,84 (10,07)	0,068

Tabela 7.1 Avaliação das causas de morte encefálica em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não	Sim		
TCE	90(59,6)	22(44,9)	112 (56,0)	0,140
FAF	0(,0)	1(2)	1(5)	
AVCi	4 (2,6)	0 (,0)	4 (2)	
AVCh	45 (29,8)	22 (44,9)	67 (33,5)	
Anoxia	9 (6)	3(6,1)	12 (6)	
TU cerebral	3 (2)	1 (2)	4 (2)	

Tabela 7.2 Avaliação dos antecedentes do doador em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não	Sim		
HAS - n (%)	26 (17,4)	12 (24,5)	38 (19,2)	0,278
DM - n (%)	6 (4)	1 (2)	7 (3,5)	0,514
Uso de álcool - n (%)	24 (16,2)	5 (10,2)	29 (14,7)	0,303
Tabagismo - n (%)	17 (11,5)	14 (28,6)	31 (15,7)	0,004
Uso drogas ilícitas - n (%)	7 (4,7)	1 (2)	8 (4,1)	0,408
PCR prévia - n (%)	30 (20,4)	6 (12,2)	36 (18,4)	0,201

Tabela 7.3 Avaliação das características hemodinâmicas do doador em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não	Sim		
PAM (mmHg) Média (±)	89,05 (15,87)	87,85 (17,91)	88,77 (16,32)	0,738

Tabela 7.4 Avaliação do uso de drogas vasoativas no doador em relação FPE

		FPE		Total	Valor de p
		Não	Sim		
Dopamina	n%	52 (36,1)	21 (42,9)	73 (37,8)	0,400
Dopamina dose		2,59 (4,11)	2,46 (3,25)	2,56 (3,9)	0,691
Dobutamina	n%	3 (2)	0 (0)	3 (1,5)	1,000
Noradrenalina					0,398
Sem noradrenalina	n%	69 (45,7)	21 (42,9)	90 (45)	
<= 0,1 (µg/kg/min)	n%	25 (16,6)	5 (10,2)	30 (15)	
> 0,1 (µg/kg/min)	n%	57 (37,7)	23 (46,9)	80 (40)	
Noradrenalina dose		0,28 (0,32)	0,32 (0,27)	0,29 (0,31)	0,142

Tabela 7.5 Avaliação das características laboratoriais do doador em relação FPE

		FPE		Total	Valor de p
		Não	Sim		
CPK	Média (±)	3226,16 (10825,9)	3905,71 (9773,78)	3399,66 (10545,82)	0,407
CK-MB	Média (±)	70,49 (126,56)	99,88 (177,47)	77,84 (141,08)	0,232
HB	Média (±)	10,72 (2,59)	11,06 (2,56)	10,8 (2,58)	0,421
HT	Média (±)	32,37 (7,84)	32,6 (6,76)	32,42 (7,57)	0,855
Leucócitos	Média (±)	14813,99 (7145,85)	16456,88 (7361,47)	15216,33 (7215,05)	0,188
Plaquetas	Média (±)	163653,74 (96910,31)	154023,96 (109316,21)	161283,33 (99901,55)	0,372
Ureia	Média (±)	43,28 (27,9)	44,34 (26,27)	43,54 (27,44)	0,595
Creatinina	Média (±)	1,45 (1,12)	1,48 (0,79)	1,46 (1,04)	0,398
Potássio	Média (±)	3,86 (0,94)	3,82 (0,96)	3,85 (0,95)	0,477
Glicemia	Média (±)	163,36 (80,21)	178,59 (114,48)	167,15 (89,88)	0,591
Amilase	Média (±)	175,2 (223,43)	176,27 (302,62)	175,47 (245,32)	0,316
TGO	Média (±)	143,45 (339,19)	131,73 (180,66)	140,52 (306,92)	0,581
TGP	Média (±)	95,56 (190,1)	76,86 (84,57)	90,88 (169,95)	0,98
FA	Média (±)	136,42 (95,1)	134,36 (87,71)	135,88 (92,97)	0,801
GGT	Média (±)	97,85 (184,62)	89,84 (181,37)	95,75 (183,29)	0,576
BT	Média (±)	0,82 (1,04)	0,68 (0,41)	0,79 (0,92)	0,832
BD	Média (±)	0,33 (0,61)	0,27 (0,2)	0,32 (0,54)	0,555
Na > 159 mEq/l	n %	48 (32,4)	31 (63,3)	79 (40,1)	< 0,001

Tabela 7.6 Avaliação das características gasométricas do doador em relação FPE

	FPE		Total	Valor de p
	Não	Sim		
FiO2 (%)	82,41 (24,88)	78,92 (26,62)	81,52 (25,31)	0,437
Ph	7,35 (0,11)	7,31 (0,12)	7,34 (0,11)	0,072
PO2 (mmHg)	174,62 (94,65)	184,36 (99,1)	177,11 (95,63)	0,510
PCO2 (mmHg)	38,76 (15,36)	40,33 (19,26)	39,16 (16,39)	0,876
SO2 (mmHg)	97,13 (5,51)	96,91 (9,36)	97,07 (6,68)	0,357

Tabela 8 Avaliação das características cirúrgicas em relação FPE

		FPE		Total	Valor de p
		Não	Sim		
Técnica cirúrgica					
Bipulmonar bicaval	n%	149 (98,7)	47 (95,9)	196 (98)	0,252
Unipulmonar	n%	2 (1,3)	2 (4,1)	4 (2)	
Discordância de sexo receptor - doador					0,906
M-M	n%	84 (55,6)	29 (59,2)	113 (56,5)	
M-F	n%	37 (24,5)	12 (24,5)	49 (24,5)	
F-M	n%	18 (11,9)	4 (8,2)	22 (11)	
F-F	n%	12	4	16	
Tempo de isquemia Média (±)		137,77 (34,83)	139,8 (29,6)	138,27 (33,56)	0,624
Relação peso D/R Média (±)		1,22 (0,24)	1,17 (0,23)	1,21 (0,24)	0,139
Preservação					
Solução padrão Celsior®		100 (66,2)	37 (75,5)	137 (68,9)	0,224
		51 (31,8)	12 (24,5)	63 (31,5)	

Estas variáveis foram incluídas no modelo inicial de regressão logística tanto para o sódio quantitativo (Tabela 9) como para o sódio qualitativo (Tabela 10).

Os resultados das análises logísticas no modelo final mostraram a persistência do sódio do doador e o tabagismo do doador, como fatores de risco para ocorrência de FPE. O sódio sérico > 159 mEq/ml aumenta as chances de FPE em 3,43 vezes e o tabagismo, em 2,83 vezes (Tabela 10).

Tabela 9 Resultados do modelo logístico para FPE com sódio quantitativo

Modelo Inicial	Efeito	EP	OR	IC95% OR		P
PAP sistólica ≤ 50 receptor	1,50	0,65	4,46	1,26	15,80	0,0205
Idade doador	0,02	0,02	1,02	0,98	1,06	0,2806
Tabagismo doador	1,02	0,45	2,77	1,14	6,71	0,0238
Ph doador	-2,90	1,65	0,06	0,00	1,40	0,0792
Na doador	0,03	0,01	1,03	1,00	1,05	0,0191
Constante	13,65	12,35	851.491,95			0,2688
Modelo Final						
Tabagismo doador	1,02	0,42	2,77	1,21	6,34	0,0158
Na doador	0,03	0,01	1,03	1,01	1,05	0,0056
Constante	-6,05	1,74	0,00			0,0005

Tabela 10 Resultados do modelo logístico para FPE com sódio qualitativo

Modelo Inicial	Efeito	EP	OR	IC95% OR		P
PAP sistólica < 50 receptor	1,47	0,65	4,34	1,21	15,55	0,0240
Idade doador	0,02	0,02	1,02	0,98	1,06	0,3003
Tabagismo doador	1,04	0,46	2,84	1,16	6,93	0,0219
Ph doador	-2,58	1,70	0,08	0,00	2,10	0,1282
Na > 159 doador	1,16	0,38	3,18	1,51	6,70	0,0023
Constante	15,24	12,46	4.172.015,80			0,2213
Modelo Final						
Tabagismo doador	1,04	0,43	2,83	1,23	6,52	0,0146
Na > 159 doador	1,23	0,35	3,43	1,73	6,81	0,0004
Constante	-1,89	0,27	0,15			0,0000

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A maioria das alterações que ocorrem no indivíduo, após a confirmação da morte encefálica, está correlacionada ao aumento súbito ou gradual da pressão intracraniana (PIC). Após trauma encefálico (TCE) ou acidente vascular cerebral (AVC), há um efeito de massa progressivo que leva ao ingurgitamento venoso e edema cerebral. O tronco encefálico é forçado contra o forame magno, causando compressão arterial, isquemia e subsequente infarto e este, por sua vez, leva ao aumento do edema e progressão da PIC que vai culminar com a interrupção da circulação encefálica. As diferentes alterações fisiológicas ocorrem, de acordo com as distintas áreas do tronco cerebral acometidas. A isquemia do tronco cerebral, mais especificamente da região da ponte, resulta em estimulação vagal, que dá origem à resposta de Cushing, que é caracterizada por hipertensão, bradicardia e respiração irregular. Como a isquemia progride, ocorre acometimento dos núcleos vagal e cardiomotor, o que resulta em estimulação simpática sem antagonismo e, por fim, há a perda progressiva da total estimulação simpática. Com todas as mudanças que se verificam na morte encefálica, com a diminuição e, posteriormente, cessação da circulação encefálica, vão acarretar em dano pituitário e hipotalâmico que levará a uma depleção na produção de hormônio antidiurético (ADH) e no estímulo à produção do hormônio estimulante da tireóide (TSH) que, por sua vez, leva a uma produção inadequada de hormônios tireoidianos. As

principais manifestações clínicas da morte encefálica são, por ordem de prevalência: hipotensão, *Diabetes insipidus*, coagulação intravascular disseminada, arritmias cardíacas, edema pulmonar e acidose metabólica⁶⁰⁻⁶². A principal consequência da inibição do *ADH* é a diurese excessiva, que culmina com o desenvolvimento de um estado de hiperosmolaridade, caracterizado por elevação do nível sérico do sódio.

Frequentemente, os doadores de órgãos são desidratados por poliúria, hipotensos e hipernatrêmicos logo, uma monitorização intensiva e um manejo adequado de fluidos devem ser iniciados precocemente, para que ocorra estabilização do quadro pressórico. Esses pacientes têm rápida deterioração hemodinâmica, e isto intensifica o metabolismo anaeróbico com depleção dos complexos de alta energia (adenosina trifosfato e creatinina-fosfatase) do miocárdio, levando à disfunção cardíaca.^{63,64} Tal condição é corroborada pela perda da reserva de autorregulação do fluxo coronariano e consequente hipoperfusão, comprometendo assim ainda mais a função miocárdica.⁶⁵⁻⁶⁷

A morte encefálica leva a um prejuízo da regulação cerebral que frequentemente, culmina com a depleção da produção do *ADH* por dano pituitário. A consequência clínica desta condição é o desenvolvimento da *Diabetes insipidus*, que é caracterizada por diurese excessiva, hipovolemia, hiperosmolaridade e elevação do sódio sérico.³⁷ O desenvolvimento da insuficiência hipotalâmica-pituitária-adrenal possui grande prevalência, entre 30% e 50%, após a morte encefálica, sendo então o *Diabetes insipidus* a sua principal complicação.⁶⁸

Pode-se definir hipernatremia, como a elevação do sódio sérico a valores maiores que 145 mEq/l, e isso vem representar a hiperosmolaridade⁶⁹, visto que o sódio é um soluto osmótico que induz o movimento de água através das membranas celulares⁷⁰.

Está descrito que o acúmulo de sódio intracelular ocorre em razão da acidose, com a consequente mudança da bomba H^+/Na^+ , que ocorre durante a isquemia (Figura 3). Durante a reperfusão verifica-se o influxo de cálcio via canais de Na^+/Ca^{++} , sendo considerado um mecanismo de injúria de reperfusão.⁷¹⁻⁷⁵

Figura 3 - Diagrama dos fluxos no sarcolema e mitocôndria.
Fonte: Murphy E; *Circulation Research* (2009, 104:292-303)

Fisiologicamente, a taxa de concentração de Na do intra para o extracelular é de 1:10 e ocorre aumento de concentração de Na intracelular com a hipernatremia. Em um estudo experimental, foi medido o sódio intracelular em ratos e durante a isquemia foi detectado que houve aumento progressivo do sódio intracelular, quando comparado com os níveis basais⁷⁶

(Figura 3). A elevação da concentração de sódio no extracelular e, conseqüentemente, no intracelular, tem influência sobre a respiração mitocondrial, podendo acarretar alteração com aumento de produção de radicais de oxigênio, contribuindo para a ocorrência de injúria de reperfusão, além de desregular a atividade adenosina trifosfatase.^{77,78}

Outra alteração descrita da influência da hipernatremia é observada nas miopatias periféricas, no que concerne à sobrecarga imposta à ação da bomba sódio-potássio, haja vista que, durante sua ação exacerbada, ocorre aumento de consumo de energia, com isso, pode levar a uma depleção das reservas energéticas.⁷⁹

A bomba sódio-potássio é responsável por manter a homeostase de íons e água no intracelular, uma vez que junto com o fluxo de sódio há um fluxo de água, ou seja, se houver aumento de sódio intracelular poderá ocorrer acúmulo de água que provocará edema celular.⁸⁰

Acredita-se também que a hipernatremia do doador pode levar ao aumento do risco de falência primária do enxerto por possível atordoamento do miocárdio, que pode ser produzido por mecanismos diversos, sendo a injúria de isquemia/reperfusão⁸¹ o principal deles, podendo haver contribuição da depleção energética e do edema celular.

O sódio e o potássio realizam sua passagem pelas membranas celulares através do chamado transporte ativo, processo esse que bombeia íons de sódio para fora da célula e íons de potássio para dentro, na proporção de três íons de sódio e dois de potássio. Essa ação mantém a diferença de concentração entre sódio e potássio, estabelecendo uma

voltagem negativa dentro da célula. Os componentes físicos básicos da bomba sódio-potássio (Figura 4) têm uma proteína transportadora, que é um complexo com duas proteínas globulares separadas, sendo uma chamada de subunidade α e outra de β . A subunidade α apresenta três características importantes para o funcionamento: a ligação de três íons sódio, a existência de outro local para duas ligações para íons potássio e a existência de uma porção interna com atividade ATPase. Quando os dois íons de potássio ligam-se à parte externa da proteína transportadora e os três íons de sódio ligam-se à parte interna, a função de ATPase da proteína torna-se ativada. Sendo assim, cliva uma molécula de ATP, dividindo-se em difosfato de adenosina (ADP) e liberando uma ligação de fosfato de alta energia. Esta energia causa alteração química e conformacional da proteína transportadora, extrudando os três íons de sódio para fora e os dois íons de potássio para dentro.

Figura 4 - Os componentes físicos básicos da bomba sódio-potássio.
Fonte: Guyton & Hall, *Textbook of Medical Physiology*, (11th Edition, 2006)

Uma das funções mais importantes da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ é controlar o volume de cada célula, uma vez que, dentro de cada uma, há um número grande de proteínas e de outras moléculas orgânicas que não podem sair. A maioria delas tem carga negativa, atraindo um grande número de íons sódio, potássio e outros íons de cargas positivas, todas essas moléculas e íons vão provocar movimento osmótico de água para dentro das células, para que estas células não edemaciem até se romperem e a bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ é a responsável por interromper esse processo.⁸²

O presente estudo foi idealizado com o objetivo de demonstrar a associação existente entre o nível sérico de sódio elevado (hipernatremia) do doador e o desenvolvimento de falência primária do enxerto, condição de alta mortalidade após o transplante cardíaco.

Ao analisar as alterações fisiopatológicas decorrentes da morte cerebral em conjunto com a experiência acumulada do manejo hidroeletrólítico dos doadores no transplante hepático, refletimos com grande preocupação, que cada vez mais é escassa a existência de potenciais doadores de órgãos em condições mais adequadas, especialmente, na doação de coração. Isso pode ser observado pela média global do nível sérico de sódio dos doadores que foi de 155,69 mEq/l ($\pm 16,31$).

Ao contrário do transplante hepático, existe pouca informação na literatura a respeito da importância do nível sérico de sódio nos doadores de coração, bem como seu impacto nos resultados a curto e longo prazos. As poucas referências apresentam controvérsias sobre o tema. Os trabalhos de

Kaczmarek, sendo o primeiro de centro único²³ e o segundo multicêntrico²¹, não demonstraram a influência do nível de sódio sérico do doador nos resultados imediatos e a longo prazo após o transplante cardíaco, porém com a média do sódio no primeiro de 148,2 mEq/L e no segundo de 147,7 mEq/L, bem mais baixo do que a média dos valores encontrados em nosso estudo. A incidência de FPE foi de 3,6%, enquanto no nosso, foi de 24,9%. O que poderia explicar a baixa incidência da FPE nestes estudos em relação ao nosso e que ela foi definida como morte em 30 dias, diferentemente da nossa.

Já o estudo de Hoefer²¹, com 4.641 pacientes do banco de dados do *Eurotransplant*, mostrou que tanto a hiponatremia como a elevação dos níveis de sódio sérico foram associados com o aumento progressivo da mortalidade em um ano.

A definição de FPE é bastante discutível levando-se em conta a grande diferença nos critérios diagnósticos. Estima-se que sua incidência possa variar de 1% a 33%¹⁰. O estudo de Russo¹⁷ no qual usou-se como definição morte ou retransplante, excetuando-se a rejeição, infecção ou problemas cirúrgicos; nos primeiros 30 dias, a incidência de FPE foi de 2,5%. Esta definição foi alvo de crítica por parte de Beiras-Fernandez¹⁴, visto que esse autor usa apenas morte e retransplantes, Russo exclui os casos que receberam tratamento adequado e recuperaram a função cardíaca. Segovia¹⁰ publicou estudo procurando criar um escore de risco para FPE, trouxe uma definição mais ampla que define FPE por meio das seguintes características: disfunção ventricular; comprometimento hemodinâmico;

ocorrência nas primeiras 24 horas após Tx e ausência de causas secundárias, e com esta definição eles tiveram incidência de 9% com letalidade de 80%.

O presente estudo mostrou-se útil, pois obteve um ponto de corte para a seleção dos doadores em nossa população e, assim, tentar melhorar os resultados do transplante cardíaco, sendo que a mortalidade precoce mantém-se, como um desfecho desfavorável às curva atuariais precoces e tardias.

O transplante cardíaco permanece como padrão ouro para o tratamento da insuficiência cardíaca avançada, e o Brasil já possui uma grande bem sucedida experiência tanto no âmbito cirúrgico como no clínico.^{83,84} Mas, há necessidade de se buscar as melhores condições para expandir os resultados e, nesse cenário, há o entendimento de que a mortalidade precoce permanece em níveis mais altos e que o principal evento responsável é a FPE.⁵ Alguns estudos procuraram a associação de vários fatores, tanto do receptor como do doador e mesmo da cirurgia, que pudessem levar a desenvolvimento de FPE, tanto que já foram criados escores tanto para o receptor e para o doador.^{11,12}

Uma das principais alterações que ocorre na morte encefálica é o surgimento de *Diabetes insipidus*, que acarreta um estado hiperosmolar com elevação do níveis séricos de sódio, levando a uma deterioração clínica do possível doador de órgãos. O diagnóstico de morte encefálica, com vista à doação de órgãos, torna o ambiente preocupante na UTI e, por muitas vezes, o manejo mais adequado desse doente fica negligenciado,

perpetuando o estado hiperosmolar e de acidose que, por sua vez, aumenta o influxo de sódio para o intracelular. Na literatura, está fundamentado que os principais mecanismos da injúria de reperfusão são acúmulos de sódio no intracelular em razão da acidose, mudança no funcionamento da bomba sódio-hidrogênio e alteração no fluxo de cálcio pela via canais de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$.⁶⁶ Outra alteração discutida sobre a influência da hipernatremia sobre a função da bomba sódio-potássio é no controle do fluxo de íons e água para o interior da célula.

Em trabalho referente à qualidade do doador, Fonari⁸⁵ comenta o aumento do uso de doadores limítrofes e discute a importância de que a sua qualidade é fundamental para o bom resultado do transplante cardíaco.

Um ponto importante a ser considerado é se as alterações hidroeletrólíticas e, mais precisamente, a hipernatremia representariam um epifenômeno da morte cerebral ou de cuidados inadequados do doador.²² Os resultados de nosso estudo colaboram esta afirmação, pois sugerem uma consequência desfavorável ao Tx, porém, sem ter poder para distinguir se representaria um indicador de manutenção não adequada do doador.

Outro resultado significativo encontrado no presente estudo está na associação de FPE e hábito de tabagismo do doador. Este dado pode ter valor discutível, uma vez, que a informação sobre esse hábito é obtida e tida como certa em entrevista com familiares.

A implicação clínica deste estudo permitirá a escolha de doadores mais apropriada ao Tx em nosso meio, incluindo a adoção da hipernatremia em sua avaliação inicial. A Central de Transplantes da Secretaria Estadual do

Estado de São Paulo já incluiu o sódio sérico na análise da curva de sobrevida do banco de dados dos pacientes transplantados.

As principais limitações deste estudo é que são dados apenas de um centro único, estudo retrospectivo e com número que poderia ser considerado pequeno de pacientes. No entanto, há poucos estudos randomizados e com grande número de indivíduos na área de transplante cardíaco na literatura mundial. Nesta área, a maioria do conhecimento baseia-se na experiência dos grandes centros transplantadores individuais ou na análise de banco de dados.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

6.1 Objetivo primário

A presença de sódio sérico elevado no doador aumentou a chance de ocorrência FPE e, que para cada unidade a mais de Na, a chance de FPE aumenta em 3%. A maior proporção de FPE foi encontrada nos receptores que receberam órgão de um doador que apresentava sódio sérico maior que 159 mEq/l, e esta condição elevou em 3,4 vezes as chances de ocorrer FPE.

6.1 Objetivo secundário

A presença de tabagismo no doador aumentou em 2,8 vezes as chances de FPE no receptor.

ANEXO A

Ficha - 5

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SISTEMA ESTADUAL DE TRANSPLANTES
 Home Page: <http://www.saude.sp.gov.br> e-mail: ctrans@saude.sp.gov.br

INFORMAÇÕES SOBRE O DOADOR DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

RGCT: _____

Data: _____ Hora: _____ O.P.O.: Dante Pazzaneze Contato: _____
 Telefone: _____ Ramal: _____ Telefone: _____ Ramal: _____
 Nome: _____ Tipo Sanguíneo ☐ A ☐ B ☐ O ☐ AB ☐
 Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Peso: _____ Kg Altura: _____ cm

Causa da Morte Encefálica: TCE
 História e evolução clínica (incluir doenças auto-imunes, neoplasias, aneurismas, AVCs, IAMs, etc.) Adm em

Antecedentes: Diabetes no doador: Sim ☐ Não ☐ Ignorado ☐ Parentes de 1º grau: Sim ☐ Não ☐ Ignorado ☐
 HAS ☐ DPOC ☐ Drogas ☐ Outros _____
 PCR _____ min. Dias de UTI _____ Intubado há: _____ dias Perímetro Torácico: 94 cm
 PA: _____ X _____ mmHg PAM _____ mmHg

Recebeu Sangue ou Hemoderivados: Não ☐ Sim ☐ Especificar: _____
 Diurese em 18 hs. _____ ml Diurese: _____ ml/Kg/hora
 Drogas Vasoativas: Dopamina ☐ Dobutamina ☐ Noradrenalina ☐
 Sim ☐ Não ☐ mcg/Kg/min mcg/Kg/min mcg/Kg/min
 Infecção: Sim ☐ Não ☐ Local: _____
 Antibiótico 1: _____ Antibiótico 2: _____ Antibiótico 3: _____
 _____ dia (s) _____ dia (s) _____ dia (s)

Hemocultura positiva: Sim ☐ Não ☐ Germe isolado: _____

Data	Data	RX Tórax:
Hemoglobina	TGO	
Hematócrito	TGP	
Leucócitos	Fos. Alcalina	
Plaquetas	Gama GT	
Uréia	Bil. Total	
Creatinina	Bil. Direta	
Na (Sódio)	FiO2	
K (Potássio)	PH	
Glicemia	PO2	ECO: Não Realizado
CPK	PCO2	
CK - MB	Sat. O2	Cateterismo: Não Realizado
Amilase	Albumina	
Proteína total	Globulina	

Sorologia	Resultado	Sorologia	Resultado
Chagas	Não reagente IgM ☐ IgG ☐	HIV	Não reagente
Anti-HCV	Não reagente	HTLV I/II	Não reagente
HBs - Ag	Não reagente	Toxoplasmose -IGM	Não reagente
Anti - HBs	Reagente	Citomegalovírus-IGM	Não reagente
Anti - HBc	Não reagente	VDRL	Não reagente

Órgãos e tecidos doados: Coração ☐ Fígado ☐ Rim ☐ Pâncreas ☐ Pulmão ☐
 Córnea ☐ Músculo/Tendão ☐ Pele ☐ Vasos ☐ Osso ☐ Intestino ☐

Responsável pelas informações: OPO-DANTE Resultados de exames transcritos dos respectivos laudos
 Data: _____ Assinatura: OPO-DANTE

Extração de Órgãos no Hospital

ANEXO B

RESOLUÇÃO 1480 CFM 1997

RESOLVE:

Art. 1º. A morte encefálica será caracterizada através da realização de exames clínicos e complementares durante intervalos de tempo variáveis, próprios para determinadas faixas etárias.

Art. 2º. Os dados clínicos e complementares observados quando da caracterização da morte encefálica deverão ser registrados no "termo de declaração de morte encefálica" anexo a esta Resolução.

Parágrafo único. As instituições hospitalares poderão fazer acréscimos ao presente termo, que deverão ser aprovados pelos Conselhos Regionais de Medicina da sua jurisdição, sendo vedada a supressão de qualquer de seus itens.

Art. 3º. A morte encefálica deverá ser consequência de processo irreversível e de causa conhecida.

Art. 4º. Os parâmetros clínicos a serem observados para constatação de morte encefálica são: coma aperceptivo com ausência de atividade motora supra-espinal e apnéia.

Art. 5º. Os intervalos mínimos entre as duas avaliações clínicas necessárias para a caracterização da morte encefálica serão definidos por faixa etária, conforme abaixo especificado:

- a) de 7 dias a 2 meses incompletos - 48 horas
- b) de 2 meses a 1 ano incompleto - 24 horas
- c) de 1 ano a 2 anos incompletos - 12 horas
- d) acima de 2 anos - 6 horas

Art. 6º. Os exames complementares a serem observados para constatação de morte encefálica deverão demonstrar de forma inequívoca:

- a) ausência de atividade elétrica cerebral ou,
- b) ausência de atividade metabólica cerebral ou,
- c) ausência de perfusão sangüínea cerebral.

Art. 7º. Os exames complementares serão utilizados por faixa etária, conforme abaixo especificado:

- a) acima de 2 anos - um dos exames citados no Art. 6º, alíneas "a", "b" e "c";
- b) de 1 a 2 anos incompletos: um dos exames citados no Art. 6º, alíneas "a", "b" e "c". Quando optar-se por eletroencefalograma, serão necessários 2 exames com intervalo de 12 horas entre um e outro;
- c) de 2 meses a 1 ano incompleto - 2 eletroencefalogramas com intervalo de 24 horas entre um e outro;
- d) de 7 dias a 2 meses incompletos - 2 eletroencefalogramas com intervalo de 48 horas entre um e outro.

Art. 8º. O Termo de Declaração de Morte Encefálica, devidamente preenchido e assinado, e os exames complementares utilizados para diagnóstico da morte encefálica deverão ser arquivados no próprio prontuário do paciente.

Art. 9º. Constatada e documentada a morte encefálica, deverá o Diretor-Clinico da instituição hospitalar, ou quem for delegado, comunicar tal fato aos responsáveis legais do paciente, se houver, e à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos a que estiver vinculada a unidade hospitalar onde o mesmo se encontrava internado.

Art. 10. Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação e revoga a Resolução CFM nº 1.346/91.

IDENTIFICAÇÃO DO HOSPITAL

TERMO DE DECLARAÇÃO DE MORTE ENCEFÁLICA
(Res. CFM nº 1.480 de 08/08/97)

NOME: _____
 PAI: _____
 MÃE: _____
 IDADE: _____ ANOS _____ MESES _____ DIAS DATA DE NASCIMENTO ____/____/____

SEXO: M F RAÇA: A B N Registro Hospitalar: _____

A. CAUSA DO COMA

A.1 - Causa do Coma:

A.2. Causas do coma que devem ser excluídas durante o exame

a) Hipotermia () SIM () NÃO

b) Uso de drogas depressoras do sistema nervoso central () SIM () NÃO

Se a resposta for sim a qualquer um dos itens, interrompe-se o protocolo

B. EXAME NEUROLÓGICO - Atenção: verificar o intervalo mínimo exigível entre as avaliações clínicas, constantes da tabela abaixo:

IDADE INTERVALO

7 dias a 2 meses incompletos 48 horas

2 meses a 1 ano incompleto 24 horas

1 ano a 2 anos incompletos 12 horas

Acima de 2 anos 6 horas

(Ao efetuar o exame, assinalar uma das duas opções SIM/NÃO. obrigatoriamente, para todos os itens abaixo)

Elementos do exame neurológico Resultados

1º exame 2º exame

Coma aperceptivo ()SIM ()NÃO ()SIM ()NÃO

Pupilas fixas e areativas ()SIM ()NÃO ()SIM ()NÃO

Ausência de reflexo córneo-palpebral ()SIM ()NÃO ()SIM ()NÃO

Ausência de reflexos oculocefálicos ()SIM ()NÃO ()SIM ()NÃO

Ausência de respostas às provas calóricas ()SIM ()NÃO ()SIM ()NÃO

Ausência de reflexo de tosse ()SIM ()NÃO ()SIM ()NÃO

Apnéia ()SIM ()NÃO ()SIM ()NÃO

C. ASSINATURAS DOS EXAMES CLÍNICOS - (Os exames devem ser realizados por profissionais diferentes, que não poderão ser integrantes da equipe de remoção e transplante.

1 - PRIMEIRO EXAME 2 - SEGUNDO EXAME

DATA: ____/____/____ HORA: ____:____ DATA: ____/____/____ HORA: ____:____

NOME DO MÉDICO: _____ NOME DO MÉDICO: _____

CRM: _____ FONE: _____ CRM: _____ FONE: _____

END.: _____ END.: _____

ASSINATURA: _____ ASSINATURA: _____

D. EXAME COMPLEMENTAR - Indicar o exame realizado e anexar laudo com identificação do médico responsável.

1. Angiografia Cerebral 2. Cintilografia Radioisotópica 3. Doppler Transcraniano 4. Monitorização da pressão intra-craniana 5. Tomografia computadorizada com xenônio 6. Tomografia por emissão de foton único 7. EEG 8. Tomografia por emissão de positrons 9. Extração Cerebral de oxigênio 10. outros (citar)

E. OBSERVAÇÕES

1 - Interessa, para o diagnóstico de morte encefálica, exclusivamente a areatividade supraespinal. Consequentemente, não afasta este diagnóstico a presença de sinais de reatividade infraespinal (atividade reflexa medular) tais como: reflexos osteotendinosos ("reflexos profundos"), cutâneo-abdominais, cutâneo-plantar em flexão ou extensão, cremastérico superficial ou profundo, ereção peniana reflexa, arrepio, reflexos flexores de retirada dos membros inferiores ou superiores, reflexo tônico cervical.

2 - Prova calórica

2.1 - Certificar-se de que não há obstrução do canal auditivo por cerumem ou qualquer outra condição que dificulte ou impeça a correta realização do exame.

2.2 - Usar 50 ml de líquido (soro fisiológico, água, etc) próximo de 0 grau Celsius em cada ouvido.

2.3 - Manter a cabeça elevada em 30 (trinta) graus durante a prova.

2.4 - Constatar a ausência de movimentos oculares.

3 - Teste da apnéia

No doente em coma, o nível sensorial de estímulo para desencadear a respiração é alto, necessitando-se da pCO₂ de até 55 mmHg, fenômeno que pode determinar um tempo de vários minutos entre a desconexão do respirador e o aparecimento dos movimentos respiratórios, caso a região ponto-bulbar ainda esteja íntegra. A prova da apnéia é realizada de acordo com o seguinte protocolo:

3.1 - Ventilar o paciente com O₂ de 100% por 10 minutos.

3.2 - Desconectar o ventilador.

3.3 - Instalar catéter traqueal de oxigênio com fluxo de 6 litros por minuto.

3.4 - Observar se aparecem movimentos respiratórios por 10 minutos ou até quando o pCO₂ atingir 55 mmHg.

4 - Exame complementar. Este exame clínico deve estar acompanhado de um exame complementar que demonstre inequivocadamente a ausência de circulação sanguínea intracraniana ou atividade elétrica cerebral, ou atividade metabólica cerebral. Observar o disposto abaixo (itens 5 e 6) com relação ao tipo de exame e faixa etária.

5 - Em pacientes com dois anos ou mais - 1 exame complementar entre os abaixo mencionados:

5.1 - Atividade circulatória cerebral: angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, monitorização da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, SPECT.

5.2 - Atividade elétrica: eletroencefalograma.

5.3 - Atividade metabólica: PET, extração cerebral de oxigênio.

6 - Para pacientes abaixo de 02 anos:

6.1 - De 1 ano a 2 anos incompletos: o tipo de exame é facultativo. No caso de eletroencefalograma são necessários 2 registros com intervalo mínimo de 12 horas.

6.2 - De 2 meses a 1 ano incompleto: dois eletroencefalogramas com intervalo de 24 horas.

6.3 - De 7 dias a 2 meses de idade (incompletos): dois eletroencefalogramas com intervalo de 48 h.

7 - Uma vez constatada a morte encefálica, cópia deste termo de declaração deve obrigatoriamente ser enviada ao órgão controlador estadual (Lei 9.434/97, Art. 13).

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos

TERMO DE DECLARAÇÃO DE MORTE ENCEFÁLICA
 (Res. CFM N° 1480 de 08/08/97)

NOME: _____ RG Hospitalar: _____
 IDADE: _____ anos _____ meses _____ dias. Data de Nascimento: ____/____/____.
 SEXO: ☐ Feminino ☐ Masculino COR: ☐ Negra ☐ Branca ☐ Amarela
 PAI: _____
 MÃE: _____

A. CAUSA DO COMA

- A.1. Causa do coma: _____
 A.2. Causas do coma que devem ser excluídas do exame:_____
 a. Hipotermia ☐ Sim ☐ Não
 b. Uso de drogas depressoras do Sistema Nervoso Central ☐ Sim ☐ Não
 (Se a resposta for SIM a qualquer dos itens acima, interrompe-se o protocolo)

B. EXAME NEUROLÓGICO

ATENÇÃO: verifique o intervalo mínimo exigível entre as avaliações clínicas, constantes da tabela abaixo:

IDADE	INTERVALO ENTRE AS AVALIAÇÕES
7 dias a 2 meses incompletos	48 horas
2 meses a 1 ano incompleto	24 horas
1 ano a 2 anos incompletos	12 horas
Acima de 2 anos	6 horas

Elementos do Exame Neurológico:

(ATENÇÃO: ao efetuar o exame neurológico, assinalar **OBRIGATORIAMENTE** para cada elemento, uma das duas opções: SIM ou NÃO)

Elementos do Exame Neurológico	RESULTADOS			
	1º Exame		2º Exame	
Coma aperceptivo	☐ Sim	☐ Não	☐ Sim	☐ Não
Pupilas fixas e areativas	☐ Sim	☐ Não	☐ Sim	☐ Não
Ausência de reflexo córneo-palpebral	☐ Sim	☐ Não	☐ Sim	☐ Não
Ausência de reflexos oculocéfálicos	☐ Sim	☐ Não	☐ Sim	☐ Não
Ausência de respostas às provas calóricas	☐ Sim	☐ Não	☐ Sim	☐ Não
Ausência de reflexo de tosse	☐ Sim	☐ Não	☐ Sim	☐ Não
Apnéia	☐ Sim	☐ Não	☐ Sim	☐ Não

C. ASSINATURAS DOS EXAMES CLÍNICOS

(Os exames devem ser realizados por profissionais diferentes, os quais não poderão ser integrantes da equipe de remoção e transplante.)

PRIMEIRO EXAME

DATA: ____/____/____. Hora: ____:____.

Nome do Médico: _____

CRM: _____

Endereço: _____

_____ Fone: _____

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAME

DATA: ____/____/____. Hora: ____:____.

Nome do Médico: _____

CRM: _____

Endereço: _____

_____ Fone: _____

Assinatura: _____

D. EXAME COMPLEMENTAR (Indicar o exame realizado)

1. ANGIOGRAFIA CEREBRAL	2. CINTILOGRAFIA RADIOISOTÓPICA	3. DOPPLER TRANSCRANIANO	4. MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO INTRACRANIANA	5. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA COM XENÔNIO
6. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FOTON	7. EEG	8. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO POSITROS	9. EXTRAÇÃO CEREBRAL DE OXIGÊNIO	10. OUTROS (CITAR)

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6015 • Fax: (11) 5571 8601 • E-mail: spot@dantepazzanese.org.br

FORM 001SPOT Set/10 rev. 3 F/V

E. PROVA CALÓRICA, TESTE DE APNÉIA E EXAME COMPLEMENTAR

1. Interessa, para o diagnóstico de morte encefálica, exclusivamente a arreatividade supraespinal. Conseqüentemente, não afasta este diagnóstico a presença de sinais de reatividade infraespinal (atividade reflexa medular) tais como: reflexos osteotendinosos ("reflexos profundos"), cutâneo-abdominais, cutâneo-plantar em flexão ou extensão, superficial ou profundo, ereção peniana reflexa, arrepio, reflexos flexores de retirada dos membros inferiores e superiores, reflexo tônico cervical.
2. Prova calórica
 - 2.1. Certificar-se de que não há obstrução do canal auditivo por cerumem ou qualquer outra condição que dificulte ou impeça a correta realização do exame.
 - 2.2. Usar 50 ml de líquido (soro fisiológico, água, etc.) próximo de 0 grau Celsius em cada ouvido.
 - 2.3. Manter a cabeça elevada em 30 (trinta) graus durante a prova.
 - 2.4. Constatar a ausência de movimentos oculares.
3. Teste de apnéia: No doente em coma, o nível sensorial de estímulo para desencadear a respiração é alto necessitando-se da pCO_2 de até 55 mmHg, fenômeno que pode determinar um tempo de vários minutos entre a desconexão do respirador e o aparecimento dos movimentos respiratórios, caso a região ponto-bulbar ainda esteja íntegra. A prova calórica da apnéia é realizada de acordo com o seguinte protocolo:
 - 3.1. Ventilar o paciente com O_2 de 100% por 10 minutos;
 - 3.2. Desconectar o ventilador;
 - 3.3. Instalar cateter traqueal de oxigênio com fluxo de 6 litros por minuto;
 - 3.4. Observar se aparecem movimentos respiratórios por 10 minutos e até quando o pCO_2 atingir 55 mmHg (obter no mínimo 55mmHg de CO_2).
4. Exame complementar: O exame complementar deve demonstrar inequivocadamente a ausência de circulação sanguínea intracraniana ou atividade elétrica cerebral, ou atividade metabólica cerebral. O disposto abaixo (itens A e B) com relação ao tipo de exame e faixa etária.
 - A) Em pacientes abaixo de 2 anos:
 - De 7 dias a 2 meses de idade (incompletos) dois eletroencefalogramas com intervalo de 48 h.
 - De 2 meses a 1 ano incompleto: dois eletroencefalogramas com intervalo de 24 h.
 - De 1 ano a 2 anos incompletos: o tipo de exame é facultativo. No caso de eletroencefalograma são necessários 2 registros com intervalo mínimo de 12 horas;
 - B) Em pacientes com dois anos ou mais: Um exame complementar entre os abaixo mencionados:
 - Atividade circulatória cerebral: angiografia, cintilografia radioisotópica, doppler transcraniano, motorização da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, SPECT.
 - Atividade elétrica: eletroencefalograma.
 - Atividade metabólica: PET, extração cerebral de oxigênio.

Exame neurológico complementar: _____ Data: ____/____/____ Hora: ____:____

Nome do Paciente: _____ RG Hospitalar: _____

Descrição e Laudo do exame: _____

ANEXO C

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
SPOT
Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos

PROTOCOLO PARA MANUTENÇÃO DE POTENCIAIS DOADORES

Fundação Adib Jatene

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

SPOT - Serviço de Procura de Órgãos e Tecidos
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

INFORMAÇÕES:
5085-6015 Fone/Fax: 5571-8601
E-mail: spot@dantepazzanese.org.br

Elaboração: Dr. Antônio Flávio Sanchez de Almeida
Enfª César Augusto Guimarães Marcellino
Enfª Amanda Silva de Macedo Bezerra
Enfª Andressa Gagliardo Matayoshi
Enfª Gislaire Valdeci da Costa

Apoio: Fundação Adib Jatene
Diretoria Técnica e Administrativa do IDPC
Diretoria de Enfermagem
Departamento de Tecnologia da Informação e Marketing

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - Ibirapuera
CEP: 04012-909 - São Paulo - SP
www.dantepazzanese.org.br

ANOTAÇÕES

PROVIDÊNCIAS INICIAIS

- Entrar em contato com o SPOT assim que houver a suspeita de Morte Encefálica
- Providenciar a realização dos 2 exames clínicos com intervalo mínimo de 06 h para pacientes com idade superior a 2 anos - O exame gráfico será providenciado pelo SPOT
- Coletar 02 amostras de 05 ml, em tubo seco, armazenando-as como referência prévia à possível hemodiluição
- Estabelecer acesso venoso central
- Providenciar:
 - Monitorização cardíaca
 - Pressão arterial invasiva
 - Saturação de O₂
 - PVC
- Monitorar perdas volêmicas e volume urinário (Manter balanço hídrico positivo)
- Iniciar vasopressina:
 - 01 ampola (20 U) diluída em 200 ml de SF 0,9%
 - Infundir 10 ml/h (01 U/h), com dose máxima de 40 ml/h (04 U/h)
- Administrar Hidrocortisona 100 mg EV de 6/6 h
- Manter temperatura corporal acima de 35° C
- Manter compressa de gaze umidificada com SF 0,9% sobre os olhos

Maiores detalhes referentes à manutenção do potencial doador estão disponíveis nas páginas 05 e 06 deste protocolo

CONCEITOS

Morte Encefálica (ME): compreende a parada completa e irreversível de todas as funções neurológicas intracranianas, considerando-se tanto os hemisférios cerebrais como o tronco encefálico.

Caracterização da Morte Encefálica: Confirmação de que o paciente está em coma arreativo e arresposivo, não representa reflexos do tronco-encefálico (dito supra-espinhais) e mantém-se em apnéia frente a hipercapnia (elevação da pressão parcial de CO_2)

Potencial Doador: É todo paciente com diagnóstico de morte encefálica, no qual tenham sido descartadas contra-indicações clínicas que representem riscos aos receptores dos órgãos.*

LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Conforme a Lei N° 9434/1997, Art. 13.

Toda instituição deve notificar a Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO), quando houver o diagnóstico de morte encefálica em pacientes atendidos por eles.

Resolução CFM N° 1.480, de 8 de Agosto de 1997.

Considerando que a Lei n° 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a retirada de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, determina em seu artigo 3° que compete ao Conselho Federal de Medicina definir os critérios para diagnóstico de morte encefálica.

2

PONTOS CONTROVERSOS

- Os testes neurológicos para atividade supra-espinhal e a prova calórica podem ser realizados mesmo que haja algum impedimento anatômico (otorrágia, lesão de globo ocular). Deve-se justificar a não realização de um teste específico no rodapé do termo, fazer os testes possíveis e a prova de apnéia, com as gasometrias pré e pós mostrando a elevação da PCO_2 sem drive respiratório (parecer CFM n° 10/2010).

- A data e hora do óbito é a do término do protocolo de morte encefálica, ou seja, a do último dos três exames que foi realizado, e não a hora em que foi realizado o clameamento e a parada cardíaca durante a captação (deve-se informar esse horário no rodapé do atestado de óbito para uso do serviço funerário).

- O fato de um paciente ser doador de órgãos não muda o processo caso haja necessidade de encaminhamento ao IML, apenas se acrescenta um termo fornecido pelo SPOT esclarecendo quais órgãos foram retirados.

- Em caso de necessidade de encaminhamento para o SVO, como não há causa de óbito definida, esse paciente não pode ser doador de órgãos.

- O diagnóstico de morte encefálica é um direito do paciente, independente do fato de vir a ser doador de órgãos ou não.

Em caso de dúvida entre em contato com o SPOT

7

CUIDADOS BÁSICOS NA MANUTENÇÃO DO POTENCIAL DOADOR

Reposição hormonal

Hipotireoidismo: Triiodotironina 4 mg em bolus e 3 mg/ h ou tiroxina 20 mg em bolus e 10 mg/ h

Insuficiência adrenal: Hidrocortisona 100 mg EV 6/6 h

Diabetes insipidus: (diurese > 5 ml/ Kg/ min): Vasopressina 1 U em bolus e 1 a 4 U/ h ou DDAVP (desmopressina) 10 a 20 µg/ por dia (intranasal).

Hiperglicemia: Usar protocolo de escolha para infusão de insulina de modo a manter a glicemia entre 110 e 150 mg/ dl

Alterações hidroeletrólíticas

Hipernatremia: (> 150 mmol/ dL): optar por soluções hipotônicas como Ringer Lactato ou SF 0,45% e SG 5%

Hipocalcemia: (< 3,5 mmol/ dL): administrar solução de potássio a 20 mEq/ h por veia periférica ou 50 mEq/ h em veia central

Hipercalcemia: (> 5,5 mmol/ dL): usar solução polarizante, diuréticos e bicarbonato de sódio

Cuidados gerais

Temperatura corporal: Manter entre 36,5 e 37,5 °C, utilizando infusão de soluções aquecidas, cobertores, compressas úmidas e quentes, lâmpadas elétricas próximas ao corpo, manta térmica e etc.

- Manter SNG pérvia para suporte calórico e hidratação.
- Usar proteção ocular com gaze umedecida com SF 0,9% gelado para garantir a proteção das córneas.

6

CRITÉRIOS A SEREM OBSERVADOS ANTES DO DIAGNÓSTICO DE MORTE ENCEFÁLICA

- Coma de etiologia conhecida e de caráter irreversível
- Ausência de hipotermia (abaixo de 35°)
- Ausência de drogas depressoras do SNC (benzodiazepínicos, barbitúricos)
- Estabilidade hemodinâmica:
 - Pressão sistólica maior ou igual a 90 mmhg
 - Pressão diastólica maior ou igual a 50 mmhg
 - PAM Maior ou igual a 70mmhg

ATENÇÃO!

Pacientes vítimas de morte violenta (Ex: TCE, FAF, FAB) podem ser potenciais doadores!

3

ÁREA DE ATUAÇÃO DE CADA SPOT

Mapa da Grande São Paulo

O SPOT Dante Pazzanese é responsável pela Zona Leste e pelos seguintes municípios:
 Ferraz de Vasconcelos, Mogi das Cruzes, Mauá, Poá,
 Santo André, Suzano, Biritiba Mirim, Guararema, Ribeirão
 Pires, Rio Grande da Serra e Salesópolis.

CUIDADOS BÁSICOS NA MANUTENÇÃO DO POTENCIAL DOADOR

Parâmetros hemodinâmicos

Volemia: Manter balanço positivo de + 1000ml, PVC entre 8 e 12 mmHg e diurese entre 1,5 a 3ml/kg/hora. Usar soluções isotônicas e expansores plasmáticos. Usar concentrado de hemácias para manter Hemoglobina > 10g/ dl e hematócrito > 30%

Pressão arterial: Com a volemia ajustada, deve-se manter a PAS > 100 mmHg. As drogas vasoativas devem ser usadas preferencialmente nesta ordem:

- Vasopressina na dose de 01 a 04 µ/h
- Dopamina na dose de 5 a 10 µcg/ Kg/ min.
- Noradrenalina na dose inicial de até 0,05 µcg/ Kg/ min. Evitar ultrapassar 0,2 µcg/Kg

Parâmetros respiratórios

FR: geralmente entre 12 e 14 ipm, adequando para manter PaCO_2 entre 35 e 45 mmHg e pH arterial entre 7,35 e 7,45

FiO_2 : > 40%, mantendo PAO_2 > 100% e/ou saturação de pulso > 95%

Pico de pressão inspiratória máximo de 30 cm H_2O

PEEP: 5 a 10 cm H_2O

Fluxo: 40 a 60 l/ min

Tempo Insp/ Exp: 1:1,2

Manter as vias aéreas livres, aspirando secreções tráqueo-bronquiais quando necessário. Colher culturas e utilizar antibióticos quando indicado.

ANEXO D

Celsior® Cold Storage Solution

DIRECTIONS FOR PREPARATION AND USE

Not for Direct Injection or Intravenous Use (Single Use Only)

Caution: Federal (USA) law restricts this device to sale by or on the order of a physician.

DESCRIPTION

Celsior can be used for hypothermic cardiac flushing and storage in preparation for transportation and eventual transplantation of the heart into the recipient. The quantitative composition of Celsior is:

Mannitol	60 mmol
Lactobionic Acid	80 mmol
Glutamic Acid	20 mmol
Histidine	30 mmol
Calcium Chloride	0.25 mmol
Potassium Chloride	15 mmol
Magnesium Chloride	13 mmol
Sodium Hydroxide	100 mmol
Reduced Glutathione	3 mmol
Water for Injection	Up to 1 liter

Celsior is a clear to slightly yellow, sterile, non-pyrogenic, extracellular solution for hypothermic flushing and storage of hearts. The solution is slightly alkaline (pH 7.3 ± 0.2 at 20°C), slightly hypertonic (approximate calculated osmolality 242-368 mOsmol/L) with low viscosity (1.15 cSt), and has a high buffering capacity (acidic approximately 11 mmol, alkaline approximately 7 mmol).

After removal from refrigerated storage (2°- 8°C or 36°- 46°F), the cold solution is used to flush the heart immediately before removal from the donor and/or immediately after removal from the donor. The solution is left in the organ vasculature during hypothermic storage and transportation. This solution is to be used for cold storage of hearts and not for continuous machine perfusion. Administration of the solution at the recommended temperatures will effectively cool the heart and should reduce its metabolic requirements.

INTENDED USE

Celsior is intended for flushing and cold storage of hearts at the time of their removal from the donor in preparation for storage, transportation, and eventual transplantation into a recipient.

CONTRAINDICATIONS

There are no known contraindications when used as directed.

WARNINGS

Celsior should only be used in conjunction with cardiac transplantation (flushing and cold storage).

- NOT for *in vivo* use
- NOT for direct systemic injection
- NOT for intravenous infusion
- NOT for continuous perfusion
- For single use only

Before perfusion is established in the recipient, the donor heart MUST BE flushed free of the cold storage solution using a physiological solution to prevent occurrence in the recipient of potentially serious cardiovascular complications such as hyperkalemic cardiac arrest or bradyarrhythmia.

Improper handling of materials may lead to contamination of the cardiac allograft. Incorrect attachment of the tubing set may result in leakage from container.

PRECAUTIONS

Celsior includes drug components which, individually, may cause hypersensitivity reactions in patients. Physicians should consult individual labeling and be alert to treat possible reactions.

- The use of Celsior in pediatric patients has not been studied
- DO NOT USE the solution if it has been frozen at any time
- Celsior MUST NOT be injected systemically
- DO NOT USE the solution if particulate matter, precipitates, or contamination is evident in the solution
- Check the bag for leaks by squeezing the container firmly. If leak(s) are found, discard the solution container(s)

- Celsior should not be diluted at any time
- Supplemental substances must not be added to the celsior solution
- DO NOT INGEST
- DO NOT USE beyond expiration date

ADVERSE REACTIONS

Since Celsior is not administered systemically to a heart donor or recipient, the solution should not interact with medications normally given to this type of patient or cause specific adverse reactions due to systemic administration.

In a large North American clinical trial comparing Celsior with conventional solutions (Control), 64 cardiac allograft recipients exposed to Celsior were included in the intent-to-treat analysis. Two serious adverse events were considered possibly related to Celsior: fluid overload (n = 1) and right ventricular dysfunction (n = 1). Adverse events that occurred in $\geq 10\%$ of patients in each treatment group are listed by body system and individual adverse event in the following table.

Body System	Celsior Group (n = 64)	Control Group (n = 67)
Individual Adverse Event		
Cardiac System	42 (66%)	46 (69%)
Rejection	20 (31%)	25 (37%)
Cardiovascular disorder	7 (11%)	9 (13%)
Atrial fibrillation	9 (14%)	5 (7%)
Hypotension	7 (11%)	5 (7%)
Arrhythmia	7 (11%)	3 (4%)
Cardiovascular System	13 (20%)	10 (15%)
Hypertension	9 (14%)	5 (7%)
Body as a Whole	23 (36%)	18 (27%)
Fever	7 (11%)	3 (4%)
Respiratory System	16 (25%)	18 (27%)
Metabolic and Nutritional	13 (20%)	17 (25%)
Nervous System	11 (17%)	14 (21%)
Urogenital System	17 (27%)	12 (18%)
Kidney function abnormal	7 (11%)	5 (7%)
Digestive System	12 (19%)	12 (18%)
Hematological and Lymphatic Systems	15 (23%)	14 (21%)
Coagulation Disorder	6 (9%)	8 (12%)

CLINICAL STUDIES

Three worldwide clinical studies with a total of 253 patients (160 Celsior, 93 Control) have evaluated Celsior for flushing and cold storage of hearts in preparation for storage, transportation, and transplantation.

1) Multicenter, Randomized, Controlled Evaluation of Celsior vs. Standard Control Solutions (North America - same study as referenced in the "Adverse Reactions" section above).

This was a multicenter, randomized, controlled, open-label comparison of Celsior to standard preservation solutions conducted in the United States and Canada. Primary endpoint was 7-day patient survival. Additional safety and efficacy evaluation included 30-day patient survival, 30-day graft survival, adverse events, cardiopulmonary bypass weaning, time to independent cardiac function, pacing requirement, ECG evaluation, and graft function.

The study enrolled 133 patients (65 Celsior, 68 Control), 21-68 years of age, 82% male/18% female, and 80% Caucasian. One patient from each group did not receive a transplant after randomization and was excluded from analysis. Therefore, the intent-to-treat analysis included 64 patients in the Celsior group and 67 patients in the Control group. Mean $\pm$ SD total and cold ischemic times for the cardiac allografts were 3.3 ± 1.0 hour and 97 ± 73 minutes, respectively, for the Celsior group, and 3.1 ± 1.0 hour and 96 ± 76 minutes, respectively, for the Control group.

Results:

Patient and graft survival at Day 7 and Day 30 posttransplant are summarized in the following table.

	Celsior (n = 64)	Control (n = 67)
Patient survival		
Day 7	97%	94%
Day 30	94%	88%
Graft survival		
Day 7	97%	91%
Day 30	94%	87%
Serious adverse events (overall)	38%	46%
Serious adverse events (cardiac-related)	13% *	25%

* Statistically significant by 95% (one-sided) confidence interval analysis

- Similar adverse event and clinical laboratory profiles between treatment groups
- Of 12 deaths in this study (4 Celsior, 8 control), 2 deaths possibly related to study solution (1 Celsior, right ventricular dysfunction; 1 control, right heart failure)

Conclusion:

Celsior was shown to be equivalent to the various standard solutions evaluated in this trial.

2) Single Center, Randomized, Controlled Comparison of Celsior vs. Custodiol® Solution (Austria).

This trial was a comparative evaluation of Celsior versus Custodiol. Primary efficacy endpoint was the rate of spontaneous defibrillation after weaning from cardiovascular bypass. Safety and secondary efficacy parameters included hemodynamic parameters and clinical evaluation, histopathology, adverse events and death. The study enrolled 50 patients, 25 per treatment arm.

Results:

- The Celsior group had a higher rate of spontaneous defibrillation (80% vs. 36%; $p=0.002$, Chi-Square test)
- Frequencies of serious adverse events, death, and rate of acute graft failure were comparable between groups
- 2 deaths in each treatment arm, none attributed to Celsior

3) Multicenter, Open-Label, Non-Controlled Evaluation of Celsior for Cardiac Preservation (France).

This was a multicenter, open-label, non-controlled evaluation of the quality of myocardial preservation of Celsior. Efficacy and safety parameters included evaluation of spontaneous defibrillation, perioperative hemodynamics, clinical evaluation, 1-month mortality, and adverse events. The study enrolled 70 patients.

Results:

- 53% of the grafts defibrillated spontaneously
- 1-month mortality rate was 8.6% (6/70 patients)
- The most common adverse events were cardiac (19 cases), infectious (17 cases), renal (7 cases), and neurological (5 cases)

4) Early Studies

Two clinical trials in France compared Celsior to standard preservation solutions for flushing and cold storage of hearts in preparation for transplantation. These studies used a 2-component Celsior system, in which the reduced glutathione was supplied in a separate container to be added immediately prior to use. The studies enrolled 65 adult patients (33 Celsior, 32 control), 85% male. Data from these two trials revealed no significant differences in the frequency of cardiac, renal, pulmonary, infectious, or non-specific adverse events.

PREPARATION AND ADMINISTRATION

- Remove solution from refrigerated storage, making sure solution is not frozen
- Remove outer aluminum envelope prior to use
- Discard the oxygen absorber sachet
- Label side of the bag should be facing toward you in preparation for administration
- The 3 exit ports should be extended from the bag
- Pull the tab on the left port and completely remove the protective cap from the opening
- Insert spike from a standard cystoscopy administration infusion set into the left port with a twisting motion

- Infusion line should be clamped until the start of infusion
- Place bag of solution inside appropriately sized pressure cuff and inflate cuff to apply sufficient pressure for expression of fluid
- Prior to infusion, the solution container should be suspended from a sufficient height to allow for a steady stream of solution
- Celsior should be administered immediately upon procurement of the donor heart
- Flushing should be continued until the heart is uniformly pale and the effluent is relatively clear
- Discard any unused product immediately after use

The suggested starting volume for adult transplants is 1 to 2 liters for in situ aortic flush. The flush volume may be incrementally increased at the discretion of the surgeon. The safety and efficacy of Celsior in preserving hearts procured from pediatric donors or hearts transplanted to pediatric patients have not been studied.

Additional solution should be dispensed into the containers holding the heart. Seal the container aseptically. The organ storage container should be maintained within a well-insulated transport container. Ice should be used to surround the organ storage container, but should not be used within the container where the ice could come in direct contact with the heart.

HOW SUPPLIED

Code - GENZ-CELS

- 1,000 mL Celsior Cold Storage Solution in 1 liter bags
- Shelf carton of 4
- Store product at refrigerated temperatures 2°-8°C (36°-46°F) until use
- Avoid excessive heat
- Do not freeze
- Do not use if discolored or if particulates are present
- Do not use after the expiration date on the solution bag
- For single use only

Materials Required For Use (Not Provided)

- Standard cystoscopy irrigation administration tubing
- Standard blood pressure cuff

REFERENCES

- Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988;45:673-676.
- Menasché P, Grousset C, Gauduel Y, and Pwnica A. A comparative study of free radical scavengers in cardioplegic solutions. Improved protection with peroxidase. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1986; 92:264-271.
- Menasché P, Pradier F, Peynet J, et al. Limitation of free radical injury by reduced glutathione: an effective means of improving the recovery of heart transplants. *Transplantation Proceedings* 1991;23:2440-2442.
- Menasché P, Pradier F, Grousset C, et al. Improved recovery of heart transplants with a specific kit of preservation solutions. *The Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1993;105:353-363.
- Menasché P, Hricak B, Pradier F, et al. Efficacy of lactobionate-enriched cardioplegia in preserving compliance of cold-stored heart transplants. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1993; 12(6): 1053-1061.
- Menasché P, Termignon J, Pradier F, et al. Experimental evaluation of Celsior®, a new heart preservation solution. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 1994; 8:207-213.
- Steenbergen C, Murphy E, Watts JA, London RE. Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. *Circulation Research* 1990;66:135-146.

Manufactured for:
Genzyme Corporation
Cambridge, MA 02142
Manufactured by:
Catalent France Limoges S.A.S.
(France)

Rev: 11/2007

genzyme

21-2000-0408

3345
967508

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- 1- Meine TJ, Russell SD. A history of orthotopic heart transplantation. *Cardiol Ver.* 2005 Jul; 13(4):190-6.
- 2- George JF, Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. History of cardiac transplantation, George JF, Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC, editors. *Heart Transplantation.* 2002; 3-13. Philadelphia, Churchill Livingstone.
- 3- Di Bardino DJ. The history and development of cardiac transplantation. *Tex Heart Inst J.* 1999; 26 (3):189-205.
- 4- Silva PR. Transplante cardíaco e cardiopulmonar: 100 anos de história e 40 de existência. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008 Mar; 23(1):145-52.
- 5- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, Dobbels F, Rahmel AO, Hertz MIV. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report-2010 *J Heart Lung Transplant.* 2010 Oct; 29(10):1089-103.
- 6- Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 94(1 supl.1):e16-e73.
- 7- Luckraz H, Sharples L, Charman S, Tsui s, Wallwork J, Parameshwar J, et al. Does heart transplantation confer survival benefit in all risk groups ? *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(9):1231-4.
- 8- Almenar L, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXII Informe oficial de la sección de insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 2011. doi:10.1016/j.recesp.2011.08.006.
- 9- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R. ISHLT Guidelines for the care of heart transplant recipients, task force 1: *Peri-operative Care of the Heart Transplant Recipient.* 2010; 7-54.
- 10- Segovia J, Cosío MDG, Barceló J, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, Serrano-Fiz S, García-Montero C, Castedo E, Ugarte J, Alonso-Pulpón, L. Radial: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Jun; 30(6):644-51.
- 11- Weeiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, George RJ, Russell SD, Shah AS, Conte JV. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg.* 2011; 92:914.

- 12-** Weiss ES, Allen JG, Kilic A, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV, Shah AS. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012. 31(3):266-73.
- 13-** Segovia J, Pulpon LA, Sanmartin M et al. Primary graft failure in heart transplantation: a multivariate analysis. *Transplant Proc*. 1998; 30:1932.
- 14-** Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, Weis F. Primary graft failure after heart transplantation: urgent need for a consensus guideline. *Transplantation*. 2011. 91(6):e31.
- 15-** Luckraz H, Goddard M, Charman SC, Wallwork J, Parameshwar J, Large SR. Early mortality after cardiac transplantation: should we do better? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005; 24(04):401-5.
- 16-** Jahania MS, Mullett TW, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer Jr RM. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation. *J Card Surg* 2000;15:122-128.
- 17-** Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, Mancini DM, Naka Y. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation*. 2010; 90:444.
- 18-** Fujita T, Toda K, Yanase M, Seguchi O, Murata Y, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J, Nakatani T. Risk factors for post-transplant low output syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Feb 9.
- 19-** Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, Gutierrez J, Gerardo M, Molmenti E, Fung JJ. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: Effect of correction of donor hyponatremia. *Liver Transplantation and Surgery*. 1999; 5(5):421-8.
- 20-** Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, Margarit, C, Lopez P, Vazquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parrilla P, Ramon JM, Bou R. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation*. 1996; 61:410–3.
- 21-** Hoefer D, Ruttmann-Ulmer E, Smits JM, Devries E, Antrette H, Laufer G. Donor hypo- and hyponatremia are predictors for increased 1-year mortality after cardiac transplantation *Transpl Int*. 2010 Jun; 23(6):589-93.
- 22-** Kaczmarek I, Tenderich G, Groetzner J, Deutsch MA, Schulz U, Beiras-Fernandez A, Meiser B, Wahlers T, Koerfer R, Reichart B. The controversy of donor serum sodium levels in heart transplantation-a multicenter experience *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Aug; 54(5):313-6.

- 23-** Kaczmarek I, Groetzner J, Mueller M, Landwehr P, Uberfuhr P, Nollert G, Meiser B, Reichart B. Impact of donor sodium levels on outcome after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24:928–931.
- 24-** Smits JM, De Pauw M, de Vries E, Rahmel A, Meiser B, Laufer G, Zuckermann A. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *Heart Lung Transplant*. 2012 Apr; 31(4):387-97.
- 25-** Cipullo R, Rossi Neto JM, Finger MA, Poltrinieri N V G, Contreras C A M, Magalhães H, Chaccor P, Dinkhuysen J J. Hipernatremia do doador como preditor para aumento de complicação após transplante cardíaco. 65º Congresso de Cardiologia em Belo Horizonte 2010. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95 (3 supl. 1): 1-192 - pag. 30.
- 26-** Klein S, Messersmith EE, Ratner LE, Kochik R, Baligaf PK, Ojo AO. Organ donation and utilization in the United States, 1999-2008. *American Journal of Transplantation* 2010; 10 (Part 2):973–986.
- 27-** Van Bakel AB. The cardiac transplant donor: identification, assessment, and management. *The American Journal of the Medical Sciences*. 314 (3) september 1994 153-163.
- 28-** Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. The donor heart. *Heart Transplantation*, 293-338. 2002. Philadelphia, Churchill Livingstone.
- 29-** Dinkhuysen JJ. Orientação e critérios para seleção de doador. *Arq Bras Cardiol* 1999;73 Supl V:52-5
- 30-** Eurotransplant: Donation waiting lists, and transplantation. In: Oosterlee A, Rahmel A, eds. Annual report 2010 of the Eurotransplant International Foundation. Leiden: Eurotransplant International Foundation; 2010.
- 31-** Heaton ND. Organ donation: logistics and technics aspects. In: Forsyth JLR Transplantation Surgery. London: WB Saunders Company 1997: 45-62.
- 32-** Chen JM, Sinha P, Rajasinghe HA, Suratwala SJ, McCue JD, McCarty MJ, et al. Do donor characteristics really matter? Short- and long-term impact of donor characteristics on recipient survival, 1995- 1999. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:608-10.
- 33-** Boudaa C, Perrier JF, Lalot JM, Treuvey L, Voltz C, Strub P, et al. Analysis of the criteria that contribute to the decision to harvest the heart in brain-dead organ donors. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:765-72.
- 34-** Castro MCR, Bernardo WM, Wroclawski ER, Fiorelli AI, Oliveira Jr JL, Santos RHB, Contreras CAM, Moreira MC, Mejia J, Lourenço Filho DD. Doadores limítrofes no transplante de coração - Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2008.

- 35-** Hunt SA, Baldwin J, Baumgartner W, et al. Cardiovascular management of a potential heart donor: a statement from the Transplantation Committee of the American College of Cardiology. *Crit Care Med*. 1996;24:1599–1601.
- 36-** McLean A, Brice R. Aggressive donor management. *Curr Opin Organ Transplant*. 1999;4:130–5.
- 37-** Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, Babcock WD, D'Alessandro A, William G, Edwards NM, Higgins RS, Jeevanandam V, Kauffman M, Kirklin JK, Large SR, Marelli D, Peterson TS, Ring WS, Robbins RC, Russell SD, Taylor DO, Van Bakel A, Wallwork J, Young JB. Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations: March 28–29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation*. 2002; 106: 836-841.
- 38-** Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, et al. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1268-1275.
- 39-** Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation: a statement for health professionals from the committee on heart failure and cardiac transplantation of the council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:3593–3612.
- 40-** Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; 351: 2730-9.
- 41-** Benck U, Hoeger S, Brinkkoetter PT, et al. Effects of donor pre-treatment with dopamine on survival after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1768-77.
- 42-** Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, Zaclikevis V, Bartz M, Wanzuita R, Réa-Neto A, Teixeira C, Franke C, Machado FO, Friedman G, Andrade J, Matos JD, Gerent KB, Fiorelli A, Gonçalves ARR, Ferraz Neto BH, Lamgaro DM, Silva E, Nagel F, Dal-Pizzol F, Dias FS, Bruzzi F, Costa G, Camargo JJ, Teles JM, Melo LH, Maia M, Nogara M, Coelho ME, Mazzali M, Oliveira MC, Youssef NCM, Akamine N, Duarte P, Lisboa R, Fernandes R, Camargo S, Garcia VD. Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido. Associação de Medicina Intensiva Brasileira 2011.
- 43-** Poltronieri Filho A, Martins MP, Andrade VS, Dinkhuysen JJ. Transplante cardíaco. Série Monografias Dante Pazzanese Vol. 1 – 2003 n° 3.
- 44-** Langer MF, Mittermayer C. Preservation solutions for transplantation. *Transplant Proc* 31(5)2069-2070.
- 45-** Jacobs S, Rega F, Meyns B. Current preservation technology and future prospects of thoracic organs. Part 2: heart. *Curr Opin Organ Transplant* 2010, 15:156-159.

- 46-** Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. The heart transplant operation. *Heart Transplantation*, 339-352. 2002. Philadelphia, Churchill Livingstone.
- 47-** Chaccor P, Dinkhuysen J, Nina V, Abdulmassih C, Arnoni A, Souza L, et al. Transplante cardíaco ortotópico pela técnica bicaval. *Rev Bras Cir Cardiovasc. Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1997; 12 (2):145-52.
- 48-** Patel ND, Weiss ES, Nwakanma LU, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, Conte JV. Impact of donor-to-recipient weight ratio on survival after heart transplantation. *Circulation*. 2008;118[suppl 1]:S83–S88.
- 49-** Ibrahim M, Hendry P, Masters R, Rubens F, Lam BK, Ruel M, Davies R, Haddad H, Veinot JP, Mesana T. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature. *Can J Cardiol*, Vol 23 No 5 April 2007.
- 50-** Iyer A, Kumarasinghe G, Hicks M, Watson A, Gao L, Doyle A, Keogh A, Kotlyar E, Hayward C, Dhital K, Granger E, Jansz P, Pye R, Spratt P, Macdonald PS. Primary graft failure after heart transplantation. *Journal of Transplantation*, 2011, 1-9.
- 51-** Weis MD, Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, Sodian R, Kur F, Weis M, Schmoeckel M, Reichart B. Levosimendan: a new therapeutic option in the treatment of primary graft dysfunction after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*; 2009; 28: 501.
- 52-** Marasco SF, Esmore DS, Negri J, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2037–42.
- 53-** Minev PA, El-Banayosy A, Minami K, Kortke H, Kizner L, Korfer R. Differential indication for mechanical circulatory support following heart transplantation. *Intensive Care Med* 2001;27:1321-7.
- 54-** Iribarne A, Hong MN, Easterwood R, Yang J, Jeevanandam V, Naka Y, Russo MJ. Should heart transplant recipients with early graft failure be considered for retransplantation? *Ann Thorac Surg* 2011;92:923– 8.
- 55-** Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell Scientifics Publications, 1997.
- 56-** Pereira JCR. Bioestatística em Outras Palavras. EDUSP-SP, 2010.
- 57-** Siegel S, Castellan JR. Nonparemetric statistics for the behavioral sciences. NJ. 2º Ed, New York, McGraw-Hill, 1988.
- 58-** Fletcher RH, Flercher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica - bases científicas da conduta médica. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.
- 59-** Hosmer Jr DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. Wiley, New York, 1989.

- 60-** Szabó G. Physiologic changes after brain death. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, September (Suppl) 2004 S223-S226.
- 61-** Smith M. Physiologic changes during brain stem death-lessons for management of the organ donor. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, September (Suppl) 2004 S223-S226.
- 62-** Domínguez-Roldan JM, Garcia-Alfaro C, Díaz-Parejo P, Murillo-Cabezas F, Barrera-Chacon JM, Caldera-Gonzalez A. Risk factors associated with diabetes insipidus in brain dead patients. *Transplantation Proceedings*, 2002, 34, 13-14.
- 63-** Randell R, Orko R, Hogkerstedt K. Perioperative fluid management of the brain-dead multiorgan donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 592-595.
- 64-** Szabo G, Hackert T, Buhmann V, Graf A, Sebening C, Vahl CF, Hagl S. Downregulation of myocardial contractility via intact ventrículo-arterial coupling in the brain dead organ donor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 170-6.
- 65-** Novitzky D, Wicomb W N, Cooper D K, Tjaalgaard M A. Improved cardiac function following hormonal therapy in brain-dead pigs: relevance to organ donation. *Cryobiology* 1987; 24: 1-10.
- 66-** Bugge JF. Brain death and its implication for management of the potential organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 1239-1250.
- 67-** Szabo G, Buhmann V, Bahrle S, Vahl S. Brain death impairs coronary endothelial function. *Transplantation* 2002; 73: 1846-8.
- 68-** Keegan MT, Wright DR. Sodium, potassium and glucose management in organ transplantation. *Current Opinion in Transplantation* 2010, 15:383-389.
- 69-** Hyperosmolar states – hypernatremia. In: Rose BD. Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders. 4th ed. New York, McGraw-Hill 1994; 695-736.
- 70-** Adroque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Eng J Med* 2000; 342:1493.
- 71-** Harada K, Franklin A, Johnson RG, Grossman E, Morgan JP. Acidemia and hypernatremia enhance postischemic recovery of excitation-contraction coupling. *Circulation Research*. 1994;74:1188-1196.
- 72-** Choy IO, Schepkin VD, Budinger TF, Obayashi DY, Young MAJN, DeCampi WN. Effects of specific sodium/hydrogen exchange inhibitor during cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg*. 1997 Jul;64(1):94-9.
- 73-** Lazdunski M, Frelin C, Vigne P. The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells: Its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. *Mol Cell Cardiol* 1985;17:1029-42.

- 74-** Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ Exchange. *Circulation Research*. 1989;65:1045-1056.
- 75-** Murphy E, Eisner DA. Regulation of Intracellular and mitochondrial sodium in health and disease. *Circulation Research*. 2009, 104:292-303.
- 76-** Imahasshi K, Kusuoka H, Hashimoto K, Yoshioka J, Yamaguchi H, Nishimura T. Intracellular sodium accumulation during ischemia as the substrate for reperfusion injury. *Circulation Research*. 1999; 84:1401.
- 77-** Gómez-Puyou A, Sandoval F, Pena A, Chavez E, Tuena M. Effect of Na⁺ and K⁺ on mitochondrial respiratory control, oxygen uptake, and adenosine triphosphatase activity. *The Journal of Biological Chemistry* 1969;244; 5339-5345.
- 78-** Kuznetsov AV, Brandacher G, Steurer W, Margreiter R, Gnaiger E. Estimation of mitochondrial damage in heart preservation. *Transplant Proc*. 1999 Feb-Mar; 31(1-2):992.
- 79-** Hiromatsu K, Kobayashi T, Fujii N, Itoyama Y, Goto I, Murakami J. Hypernatremic myopathy. *J Neurol Sci*. 1994 Apr; 122(2):144-7.
- 80-** Cox Jr CS, Sauer H, Allen SJ, Buja LM, Laine GA. Sodium/hydrogen inhibition during cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 May;123(5):959-966.
- 81-** Yellon DM, Baxter GF. Sodium hydrogen exchange in myocardial reperfusion injury. *Lancet* 2000; 356: 522–523.
- 82-** Guyton & Hall. Tratado de fisiologia médica, Tradução da 11ª Edição 2006. Capítulo 4:45-56.
- 83-** Assef MA, Valbuena PFMF, Neves Jr MT, et al. Transplante cardíaco no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia: análise de sobrevida. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2001;16(4):289-304.
- 84-** Branco JNR. Transplante cardíaco: a experiência da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 1997 (Tese de Livre-Docência) EPM-UNIFESP.
- 85-** Forni A, Luciani GB, Chiomito B, Pilati M, Mazzucco A, Faggian G. Impacto of donor quality on outcome of heart transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010; 38:788-94.