

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

INFLUÊNCIA DA VARIAÇÃO NO USO DAS SOLUÇÕES DE
PRESERVAÇÃO NA NÃO-FUNÇÃO PRIMÁRIA DO
ENXERTO HEPÁTICO.

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA TRANSPLANTAÇÃO DE FÍGADO NO
PARÁ.

Antonio João de Oliveira Santos Junior

Reuber Viana de Aguiar

BELÉM - PARÁ

2007

ANTONIO JOÃO DE OLIVEIRA SANTOS JUNIOR

REUBER VIANA DE AGUIAR

INFLUÊNCIA DA VARIAÇÃO NO USO DAS SOLUÇÕES DE
PRESERVAÇÃO NA NÃO-FUNÇÃO PRIMÁRIA DO
ENXERTO HEPÁTICO.

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA TRANSPLANTAÇÃO DE FÍGADO NO
PARÁ.

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
APRESENTADO PARA OBTENÇÃO DO GRAU EM
MEDICINA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ.

**ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO ROBERTO
ALVES DE AMORIM.**

**CO-ORIENTADOR: ANDRÉ LUIZ SANTOS
RODRIGUES.**

BELÉM - PARÁ

2007

ANTONIO JOÃO DE OLIVEIRA SANTOS JUNIOR
REUBER VIANA DE AGUIAR

INFLUÊNCIA DA VARIAÇÃO NO USO DAS SOLUÇÕES DE
PRESERVAÇÃO NA NÃO-FUNÇÃO PRIMÁRIA DO ENXERTO
HEPÁTICO.

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA TRANSPLANTAÇÃO DE FÍGADO NO PARÁ.

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
APRESENTADO PARA OBTENÇÃO DO GRAU EM
MEDICINA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ.

BANCA EXAMINADORA:

ORIENTADOR

NOME / INSTITUIÇÃO

NOME / INSTITUIÇÃO

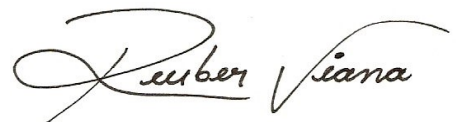
APROVADO EM: ____/____/____

CONCEITO: _____

OBRIGADO MEU DEUS PELAS OPORTUNIDADES QUE TENS ME DADO. PELA FORÇA E SABEDORIA SEMPRE PRESENTES NA HORA CERTA. AOS MEUS PAIS E IRMÃOS PELO INCENTIVO E APOIO INTERMINÁVEIS, AMO VOCÊS. AOS AMIGOS E MESTRES QUE ME AJUDARAM NESSA JORNADA.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Antônio" followed by a stylized flourish.

AO MEU GRANDE E BOM DEUS POR TUDO QUE FUI, QUE SOU E PELO QUE SEREI, PELOS MEUS PAIS, MEUS IRMÃOS, MINHA AMADA, MEUS FAMILIARES E AMIGOS QUE ELE ME EMPRESTOU PARA CONVIVER NESTA VIDA PASSAGEIRA. E PELA HONROSA MISSÃO QUE TU ME DESTE,
ALIVIAR A DOR DOS QUE SOFREM.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Reuber Viana" in a cursive script.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Roberto Alves de Amorim pelos sempre pertinentes comentários acerca do trabalho.

Ao Dr. André Luiz Santos Rodrigues pelo valioso auxílio na orientação do trabalho e por ter nos apresentado este deslumbrante ramo da Medicina – Transplante de órgãos.

À equipe do Serviço de Transplante de Fígado do Hospital Ophir Loyola: Paulo Cardoso Soares, Luiz Nazareno França de Moura, Alberto José Lopes Magalhães, André Luiz Santos Rodrigues e aos demais membros pela oportunidade de vivenciar este procedimento.

Aos membros da Central e Notificação de Captação e Doação de Órgãos (CNCDO-PA), Associação Paraense dos Amigos do Fígado (APAF) e Associação dos Renais Crônicos e Transplantados do Pará (ARCT-PA) pela luta e garra em prol dos transplantes no Pará.

Ao Prof. Helder Pontes pelo auxílio na obtenção dos artigos científicos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse Trabalho.

*“ZOMBAR É CÔMODO... MAS NÃO É CIENTIFICO !
O DEVER EXATO DA CIÊNCIA É SONDAR TODOS OS FENÔMENOS.
A CIÊNCIA É IGNORANTE E NÃO TEM O DIREITO DE RIR.
UM SÁBIO QUE RI DO POSSÍVEL PARECE UM IDIOTA.”*

VITOR HUGO

“SUBSTITUA AS DESCULPAS POR MOTIVOS E TUDO FICARÁ CLARO”

DONALD J. TRUMP.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Devido às dificuldades logísticas pertinentes ao Brasil, no que concerne à captação de órgãos e alocação destes captados em cidades distantes dos centros transplantadores, o uso de solução de preservação que permitam prolongar o tempo de isquemia fria sem acarretar danos à funcionalidade do enxerto é de fundamental importância para o sucesso do processo Doação-Captação-Transplante. **OBJETIVO:** Estudar a influência das soluções de preservação na ocorrência da não-função primária do enxerto em fígados captados no Pará e utilizados para transplantação no Brasil. **MÉTODO:** Estudo de coorte prospectiva, caracteristicamente clínico, de 23 prontuários de pacientes doadores de fígado no Hospital Ophir Loyola, em Belém-PA, no qual analisou-se a influência da variação no uso das soluções de preservação na não-função primária do enxerto hepático. **RESULTADOS:** Do dia 04 de dezembro de 2004 a 12 de agosto de 2007, foram realizadas 23 captações de enxerto hepático, dos quais 14 (60,87%) doadores eram do sexo masculino e 9 (39,13%) do feminino, com idade média de 36,21 anos. Quanto às soluções de preservação utilizadas para perfusão pela veia porta, notou-se em 17 (73,91%) casos a associação de 1 litro de Eurocollins e 1 de Belzer; e nos 6 doadores restantes outras associações. Quanto as soluções de preservação utilizadas para perfusão pela artéria aorta, observou-se que em 7 (31,82%) doadores a associação de 2 litros de Eurocollins, em 6 (27,27%) 1 litro de Eurocollins e 1 litro de Belzer, em 3 (13,64%) 2 litros de Belzer, em 2 (9%) 3 litros de Eurocollins e nos 4 doadores restantes utilizou-se outras associações. Não houve casos de não-função primária do enxerto. **CONCLUSÃO:** Apesar da grande variabilidade nas soluções de preservação utilizados na perfusão dos enxertos, essa discrepância dos tipos de soluções não teve correlação com a existência de não-função primária do enxerto.

Descritores: Transplante de órgãos; Transplante hepático; Captação de órgãos; Soluções de preservação; Preservação do enxerto.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Due logistic difficulties in Brazil, the organ harvesting and allocation of these, caught in distant cities from transplantation centers, the use of cold storage solutions that allow the increasing of cold preservation time without causing damages to the functionality of graft is extremely important for the success of Transplantation process. **AIM:** The objective of this research is to evaluate the relationship between cold storage solutions and primary nonfunction in liver grafts caught in Pará and used for transplantation in Brazil. **METHOD:** This is a prospective cohort study, of 23 handbooks of cadaveric liver donors, in the Ophir Loyola Hospital, in Belém-Pará, in which were analyzed the relationship between the variation of cold storage solutions and primary nonfunction. **RESULTS:** From December 4th of 2004 through August 12th of 2007, 23 liver grafts harvesting were performed. 14 (60.87%) donors were male and 9 (39.13%) female. In 17 (73,91%) cases, the cold storage solution used for portal perfusion was: 1 liter of Eurocollins and 1L of Belzer solution; and in the 6 remaining donors other associations were used. For aortic perfusion, we observed that in 7 (31.82%) donors were used the association of 2 liters of Eurocollins; in 6 (27.27%) cases, 1 liter of Eurocollins and 1 liter of Belzer; in 3 (13.64%) cases, 2 liters of Belzer; in 2 (9%) donors, 3 liters of Eurocollins and in the 4 remaining donors other associations were used. Primary nonfunction of the liver did not occur. **CONCLUSION:** Although the great variability in the used cold storage solutions, we do not observe correlation with the existence of primary nonfunction.

Keywords: Organ transplantation; Liver transplantation; Organ harvesting; Cold storage solutions; Graft preservation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. OBJETIVO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1. BREVE HISTÓRICO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO.....	15
2.2. PRESERVAÇÃO DO ENXERTO HEPÁTICO	21
2.3. SOLUÇÕES DE PRESERVAÇÃO	28
3. MATERIAL E MÉTODO.....	34
4. RESULTADOS.....	35
5. DISCUSSÃO.....	44
6. CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
APÊNDICE A.....	57
ANEXO A.....	58

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - São Cosme e São Damião.	15
Figura 2 - Alexis Carrel.....	15
Figura 3 - Thomas E. Starzl.	16
Figura 4 - Roy Calne	17
Figura 5 - Silvano Raia.....	18
Figura 6 - Bismuth (à esquerda) e Pichlmayr (à direita)	19
Figura 7 - Folkert O. Belzer.....	29
Figura 8 - Sexo dos doadores.....	35
Figura 9 - Idade dos doadores.....	36
Figura 10 - Tipo Sangüíneo dos doadores.....	36
Figura 11 - Causas da Morte Encefálica.	37
Figura 12 - Drogas Vasoativas utilizadas.....	38
Figura 13 - Ocorrência de Parada Cardiorrespiratória.	38
Figura 14 - Pressão arterial média.	39
Figura 15 - Soluções de preservação utilizadas para perfusão pela veia porta.....	41
Figura 16 - Soluções de preservação utilizadas para perfusão pela artéria aorta.....	41
Figura 17 - Estados aos quais foram destinados os enxertos hepáticos.	42

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO --- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos	HLA --- Human leukocyte antigen
ADP --- Adenosina difosfato	Ht --- Hematócrito
ALG --- Globulina anti-linfocitária	HTK --- Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate
AMP --- Adenosina monofosfato	MMP --- Metaloproteinase da matriz
AST --- Aspartato aminotransferase	NORA --- Noradrenalina
ALT --- Alanina aminotransferase	NP --- Nitroprussiato de sódio
ATP --- Adenosina trifosfato	PAM --- Pressão arterial média
AVCH --- Acidente vascular cerebral hemorrágico	PCR --- Parada cardiorrespiratória
AVCI --- Acidente vascular cerebral isquêmico	SEC --- Sinusoidal endothelial cell
B --- Solução de Belzer	SNT --- Serviço Nacional de Transplante
Ce --- Solução de Celsior	TCE-AA --- Trauma crânio-encefálico por acidente automobilístico
DOPA --- Dopamina	TCE-FAF --- Trauma crânio-encefálico por ferimento por arma de fogo
E --- Solução de Eurocollins	TCE-Q --- Trauma crânio-encefálico por queda
EUA --- Estado Unidos da América	TIF --- Tempo de isquemia fria
Hb --- Hemoglobina	UNOS --- United Network of Organ Sharing
HC-FMSP --- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	UTI --- Unidade de terapia intensiva
HES --- Hidroxiethyl starch	UW --- Solução da Universidade de Wiscosin

1. INTRODUÇÃO.

O transplante de fígado é a única alternativa terapêutica para a maioria das doenças hepáticas em fase terminal que potencialmente leva à cura.

Oudot, em 1948, efetuou o primeiro transplante, sem êxito, de rins, resfriados a 4°C por períodos de até oito dias, pois os transplantes enfartavam imediatamente após a revascularização (GARCIA, 2006, p.5). Sendo que, em 1924, Avramovici já havia experimentado a hipotermia como método de preservação do órgão (GARCIA, 2006, p.3)

O primeiro transplante de fígado em humanos foi realizado em março de 1963 por Thomas Starzl, em Denver, Colorado. Neste caso, uma criança de 3 anos de idade, portadora de atresia das vias biliares, foi a óbito por sangramento no intra-operatório devido a alterações da coagulação sangüínea. Somente quatro anos depois é que veio-se a ter o primeiro transplante de fígado bem sucedido: uma menina de 2 anos portadora de colangiocarcinoma (MIES, 1998, p.127).

Nesta mesma década, no laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da FMUSP, serviço do professor Américo Nasser, foram realizados transplantes experimentais de fígado, tanto heterotópicos (GARCIA, 2006, p.33) como ortotópicos (MACHADO, 1969, p.247) em cães.

E em 5 de agosto de 1968, foi realizado o primeiro transplante hepático no Brasil (GARCIA, 2006, p.33), pela equipe do professor Marcel Cerqueira César Machado, num paciente de 52 anos, portador de hepatocarcinoma. A solução de preservação foi ringer-lactato, adicionado de penicilina (1 milhão U/L) (GARCIA, 2006, p.33). E na América Latina, o primeiro transplante de fígado bem sucedido data somente do dia 1º de setembro de 1985, em uma mulher de 20 anos, portadora de um tumor primário de fígado; foi realizado pela Unidade de Fígado coordenada pelo Prof. Silvano Mário Atílio Raia, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (MIES, 1998, p.127 & RAIA, 1989, p.497).

Em 8 de dezembro de 1988, foi realizado, no Brasil, o primeiro transplante hepático com doador vivo do mundo (RAIA, 1989, p.497). Uma menina de 4 anos com atresia de vias biliares recebeu os segmentos hepáticos II e III de sua mãe, de 23 anos. A criança recuperou-se bem

no início, mas apresentou hemólise grave e faleceu no sexto dia, durante sessão de hemodiálise. A mãe não apresentou nenhuma complicação e recebeu alta hospitalar no quarto dia.

Em Belém, na madrugada do dia 04 de dezembro de 2004, realizou-se a primeira captação de fígado no Pará, no Hospital Ophir Loyola, e no dia 02 de dezembro de 2005, através da portaria nº 701/2005 publicada no Diário Oficial do Estado do Pará, foi criado o Serviço de Transplante de Fígado (PARÁ, 2005).

No ano de 2006 realizou-se 1025 transplantes de fígado no Brasil, destes, 497 realizados no estado de São Paulo, e existem, atualmente, 60 centros ativos de transplante hepático; dos quais, 20 se localizam na cidade de São Paulo. As regiões Norte e Centro-oeste cooperam com nenhum centro transplantador (ABTO, 2006).

O Brasil alcançou grandes avanços no campo dos transplantes tornando-se o segundo país em realização de transplantes de órgãos do mundo, no entanto, persistem ainda alguns obstáculos a serem superados no que tange ao aumento do número de transplantes no nosso país, exemplo disto é a captação de múltiplos órgãos à distância (RODRIGUES, 2005, p.65).

Com a implantação de um serviço de transplante de órgãos que abranja desde a captação até a cirurgia de transplantação, surge concomitantemente um contraponto de extrema relevância: a expansão do tempo decorrido desde a retirada do órgão do doador até a implantação deste no receptor, o tempo de isquemia fria (D'AVILA, 2006, p.141).

A injúria de isquemia-reperfusão, de acordo com Peralta (2003, p.1800), é a segunda maior causa de falência orgânica, perdendo apenas para a rejeição imunológica do enxerto, sendo assim, estabelece-se um sério problema na clínica do transplante.

A principal injúria na preservação à frio, observada em fígados de ratos, ocorreu devido, principalmente, à necessidade de se reduzir o metabolismo hepático por hipotermia, o qual, posteriormente à isquemia fria, foi reperfundido. A injúria de preservação, portanto, é a somatória dos efeitos deletérios tanto da isquemia fria quanto da quente, e da reoxigenação por reperfusão (YUXIN, 1998, p. 3688-3690).

A preservação do enxerto é um procedimento fundamental na transplantação hepática; e há duas maneiras de se realizar essa preservação: condicionamento a frio e máquina de perfusão (STRASBERG, 2005, p.561).

A preservação à frio é o método padrão de preservação utilizado atualmente (STRASBERG, 2005, p.561).

A primeira solução de preservação adotada clinicamente foi o Eurocollins, sendo que esta mostrou-se efetiva para preservações de até 6 horas de isquemia fria (STRASBERG, 2005, p.567). Por sua vez, com a solução da Universidade de Wisconsin, pôde-se ter uma preservação do enxerto com tempo de isquemia fria superior a 12 horas, quando a preservação era realizada primariamente com esta solução (STRASBERG, 2005, p.569).

E devido às dificuldades logísticas que assolam o Brasil, no que concerne à captação de órgãos e alocação desses captados em cidades distantes dos centros transplantadores, a manutenção de um tempo de isquemia fria (TIF) mais prolongado sem acarretar danos à funcionalidade do enxerto é de fundamental importância para o sucesso do processo Doação-Captação-Transplante de órgãos no Brasil.

1.1. OBJETIVO

Avaliar a influência da variação das soluções de preservação na ocorrência da não-função primária do enxerto em fígados captados no Pará e utilizados para transplantação no Brasil.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. BREVE HISTÓRICO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Apesar de a primeira descrição em literatura de um transplante de fígado auxiliar datar de 1955 (STARZL, 2005, p.4), a cultura mundial inclui a transplantação em crenças religiosas e contos mitológicos. Conta a mitologia grega que Dédalo implantou, com sucesso, uma asa de pássaro em seus braços, utilizando cera, com o intuito de fugir da prisão de Creta (GARCIA, 2006, p.03). Já o Cristianismo, credita aos Santos Cosme e Damião (figura 1) a realização do primeiro transplante, no qual esses dois santos implantaram, a perna de um mouro, recém falecido, no lugar da perna acometida de gangrena de um outro enfermo, durante o terceiro século da Era Cristã (BRADLEY, 2001, p.1).



Figura 1 - São Cosme e São Damião. Fonte: http://www.geocities.com/fnassis/tx_history.html

Sem aviltar o procedimento, porém desconhecendo o grau de importância do feito, Hallowell em 1759, fechou uma pequena abertura da artéria braquial com sucesso, e descreveu: "*...se ficar provado que uma grande artéria, quando lesada, pode vir a ser reparada por este método sem ser ocluída, este terá sido um grande avanço para a cirurgia*".



Figura 2 - Alexis Carrel.
Fonte: Arquivo pessoal
Dr. André Rodrigues

Iniciou-se então uma era na qual já se vislumbrara a possibilidade de se anastomosar vasos. E foi Alexis Carrel (Figura 2), ganhador do Premio Nobel de medicina e fisiologia de 1912, devido seus trabalhos sobre suturas vasculares e transplantes de vasos e órgãos, que desenvolveu a técnica de anastomoses vasculares, utilizadas até os tempos atuais, o que possibilitou o estudo e realização de transplantes de órgãos (HARRIS, 2005, p.69; KALLÁS, 1999).

Nas décadas anteriores ao início da transplantação de diferentes órgãos em humanos, uma série de estudos decisivos para o sucesso atual desse procedimento teve andamento. Dentre eles, o trabalho de Peter Brian Medawar (GARCIA, 2006, p.06), que elucidou com clareza e possibilitou a esse autor afirmar que a reação de rejeição de um enxerto ocorria devido a um caráter imunológico sistêmico. Tal trabalho possibilitou um melhor entendimento desse processo, bem como futuros avanços nessa área. E foi graças a esta contribuição de grande rele-

vância para o atual patamar no qual encontra-se a transplantação, que esse brasileiro nascido em Petrópolis foi condecorado com o prêmio Nobel de Medicina em 1960.

Na década de 50 do século XX, iniciou-se a utilização de um modelo de transplantação muito



Figura 3 - Thomas E. Starzl.
Fonte:
http://www.esot.org/congresses/esot2005/laudatio_starzl.html

próximo do atualmente utilizado, principalmente nos centros europeus e nos Estados Unidos (STARZL, 2005, p.03). Porém, foi somente no dia 1º de março de 1963, que foi realizado o primeiro transplante hepático em humanos, por Thomas E. Starzl (figura 3), em Denver, Colorado, nos EUA. Nesta ocasião, um garoto de 3 anos de idade, portador de atresia biliar, recebeu o fígado de uma outra criança que havia falecido durante uma cirurgia cardíaca. Porém o receptor foi a óbito devido à coagulopatia no intra-operatório (BRADLEY, 2001, p.16).

Seguindo, foram realizados, nos dias 22 de maio e 3 de junho do mesmo ano, outros 2 transplantes ortotópicos de fígado em humanos devido a doenças malignas. Desta vez, 2 adultos tiveram uma sobrevida de 22 e 7,5 dias, respectivamente. Verificou-se, na necropsia, a existência de micrometástases extra-hepáticas nestes pacientes (STARZL, 2005, p.11), e que os enxertos estavam livres de rejeição.

No mesmo ano de 1963, ainda foram realizados outros 3 transplantes hepáticos, sendo um deles em Boston, EUA (STARZL, 2005, p.11).

Desde as últimas tentativas de transplantação em 1963 e no início de 1964, mundialmente pararam-se as atividades clínicas de transplantação, incentivadas, em grande parte pela enorme crítica ao procedimento, visto como algo muito excepcional para ser realizado na prática clínica, até meados de 1967 (STARZL, 2005, p.11).

Durante este período de moratória, observou-se um grande avanço no campo dos transplantes: chegou-se a conclusão de que nos casos de doença cardíaca, hepática e de outros órgãos criticamente acometidos, não havia a necessidade de uma perfeita combinação de HLA (Human Leukocyte Antigen) quando o receptor não tinha a possibilidade de esperar um enxerto que combinasse perfeitamente. Outro avanço foi o desenvolvimento da globulina anti-linfocitária, a ser utilizada para imunomodulação, associada à azatioprina e prednisona. Não menos impor-

tante foi a descoberta, em 1965, de que o fígado possui uma tolerância auto-induzida à doença de rejeição do enxerto e o fato de que a técnica de transplantação com fígado auxiliar foi retomada. Tão decisivo quanto as descobertas anteriormente citadas foi o aprimoramento dos métodos de preservação do enxerto, ostensivamente estudado para que se pudesse captar, também, fígados de doadores com parada cardiorrespiratória. (STARZL, 2005, p.12).

No Brasil, os dois primeiros transplantes de fígado também ocorreram em meados da década de 60 e, igualmente às outras equipes do mundo, sofreu um recesso de cerca de 15 anos. O primeiro transplante data de 5 de agosto de 1968, realizado pela equipe do professor Marcel Cerqueira César Machado, no HC-FMUSP, e foi realizado em um paciente de 52 anos, portador de hepatocarcinoma que recebeu o enxerto de um doador de 30 anos de idade vítima de trauma cranioencefálico. Neste caso, utilizou-se ringer-lactato como solução de preservação, adicionado de 1 milhão U/L de penicilina e a imunossupressão realizada com azatioprina, prednisona, ALG e drenagem do ducto torácico, e o receptor apresentou boa evolução inicial, seguida por oligúria, sangramento digestivo e óbito no oitavo dia pós-transplante, com infiltrado e necrose celular hepática maciça. O segundo transplante ocorreu em 1969, no qual o receptor tinha 41 anos de idade, com um volumoso tumor hepático. Tal paciente nunca recuperou a consciência, indo a óbito no 18º dia de pós-transplante, sem sinais de rejeição hepática (GARCIA, 2006, p.33).

No ano de 1969, foi lançado o primeiro livro sobre transplantes hepáticos, 2 anos após a “retomada” desse procedimento mundialmente. Neste livro, registrara-se 33 transplantes hepáticos, sendo que, destes, 25 haviam sido realizados em Denver, 4 em Cambridge (por Roy Calne) e outros 4 espalhados pelo mundo (STARZL, 2005, p.14).



Figura 4 - Roy Calne.
Fonte: Arquivo pessoal Dr.
André Rodrigues

Porém, a descoberta da ciclosporina no final dos anos 70 e a sua introdução no transplante como imunossupressor, no início dos anos 80, bem como o aprimoramento das técnicas operatórias, novas soluções de preservação, cuidados de terapia intensiva, prevenção e tratamento de infecções fizeram com que houvesse uma reabertura, mundialmente, dos programas de transplantação (GARCIA, 2006, p.27).

Por volta dos últimos anos da década de 80, já se havia alcançado uma quantidade suficiente de equipes para utilizar todo o aporte de órgãos captados a partir de doador cadáver, o que estimulou a criação, em novembro de 1987, da United Network of Organ Sharing (UNOS). Com a criação da UNOS, buscou-se equivaler a quantidade de órgãos que estava sendo captada com o número de equipes, nos Estados Unidos. Tal sistema baseava-se na urgência de necessidade do receptor e a compatibilidade do tamanho do enxerto, sempre levando em consideração o aspecto logístico. É importante ressaltar que nem o sistema nem as suas variadas modificações foram eficazes em satisfazer a necessidade dos pacientes (STARZL, 2005, p.17).

Em 1985, reiniciou-se o programa de transplante hepático no HC-FMUSP e nesse mesmo ano foi realizado o primeiro transplante de fígado bem sucedido da América Latina, pela equipe do professor Silvano Mário Atílio Raia (Figura 5) (GARCIA, 2006, p.33).



Figura 5 - Silvano Raia.
Fonte: Arquivo pessoal
Dr. André Rodrigues.

Já em meados de 1986, Makowka e colaboradores identificaram a possibilidade de captar-se órgãos a partir de doadores com idade avançada, com evidencia bioquímica e histopatológica de injúria hepática e aqueles que entraram em fase terminal devido a erros na manutenção do doador, anormalidades fisiológicas ou à administração de agentes farmacológicos potencialmente danosos, com o intuito de aumentar o número de doadores (STARZL, 2005, p.17).

Ainda buscando-se alternativas para a escassez de enxertos para transplante hepático, em 1988, Raia e colaboradores realizaram o primeiro transplante hepático com doador vivo, do mundo. Nesta ocasião, uma menina de 4 anos de idade, apresentando atresia biliar, recebeu os segmentos hepáticos II e III da própria mãe, de 23 anos. A criança recuperou-se bem no início, mas apresentou hemólise e cursou com óbito no 6º dia de pós-transplante, durante uma sessão de hemodiálise. A mãe não apresentou nenhuma complicação e recebeu alta hospitalar no quarto dia de pós-operatório. Em julho de 1989, uma menina portadora de fibrose hepática e Doença de Caroli recebeu o segmento hepático de um doador voluntário não-parente de 40 anos (GARCIA, 2006, p.33).

Uma alternativa bastante eficaz, que promoveu um forte entusiasmo entre todos, porém esse entusiasmo transformou-se em receio quando, nos Estados Unidos, em janeiro de 2002, foi

relatado a morte de um doador, a segunda morte de doador vivo descrita na literatura. Houve, a partir de então, um forte decréscimo no número de equipes realizadoras desse procedimento (RUSSO, 2004, p.458).

Outra técnica, proposta em 1969 (RENZ, 2003, p.1323), devido à crescente demanda de órgãos para transplante hepático pediátrico é o *split-liver*, uma técnica de transplantação que utiliza um fígado bipartido, provendo enxerto para dois receptores (STARZL, 2005, p.19). As primeiras referências na literatura datam de 1988. Neste ano, Rudolf Pichlmayr e, um ano após, Henri Bismuth (Figura 6) relataram os primeiros casos de transplantação utilizando esta



Figura 6 - Bismuth (à esquerda) e Pichlmayr (à direita).
Fonte: Arquivo pessoal Dr. André Rodrigues.

técnica. Tendo de Ville de Goyet, relatado ao registro europeu de *split-liver* em 1995, dados de 100 casos de transplantação utilizando-se essa alternativa. Neste trabalho, o autor apresentou resultados de sobrevida do receptor pediátrico eletivo e do enxerto de 89% e 80%, respectivamente; no caso de urgência médica, demonstraram sobrevida do receptor e do enxerto por 6 meses de 61%. Na transplantação eletiva

de adultos, obtiveram sobrevida do paciente de 80% e do enxerto de 72%. Sendo que na urgência, os resultados foram de 67% e 55%, respectivamente (RENZ, 2003, p.1323).

Tentativas de se utilizar fígados de chimpanzés na transplantação clínica foram realizadas, entre 1966 e 1973, com sobrevida dos pacientes de 0, 9 e 14 dias após o xenotransplante. Essa técnica cirúrgica, que baseia-se na utilização de enxertos hepáticos de outros animais em humanos não teve boa funcionabilidade, porém há registros de se chegar a 70 dias de sobrevida após o procedimento. E estudos compreendendo em modificações genéticas em suínos e pequenos mamíferos reacenderam as esperanças de se poder utilizar essa forma de transplantação (LEGER, 1970, p.429; POUYET, 1971, p.289; STARZL, 1993, p. 68; STARZL, 2005, p.19).

O Brasil alcançou grandes avanços no campo dos transplantes tornando-se o segundo país em realização de transplantes de órgãos do mundo (RODRIGUES, 2005, p.65). No ano de 2006 realizou-se 1025 transplantes de fígado, e existem, atualmente, 60 centros ativos de transplan-

te hepático, dos quais 20 se localizam na cidade de São Paulo. As regiões Norte e Centro-oeste cooperam com nenhum centro transplantador (ABTO, 2006).

Em Belém, na madrugada do dia 04 de dezembro de 2004, realizou-se a primeira captação de fígado no Pará, no Hospital Ophir Loyola, e no dia 02 de dezembro de 2005, através da portaria nº 701/2005 publicada no Diário Oficial do Estado do Pará, foi criado o Serviço de Transplante de Fígado (PARÁ, 2005).

2.2. PRESERVAÇÃO DO ENXERTO HEPÁTICO

A preservação do enxerto apresenta-se como um dos decisivos fatores no sucesso do processo doação-transplante, uma vez que permite o trânsito de órgãos de diferentes lugares e distâncias. E foi graças ao avanço nas técnicas de preservação, entre outros fatores, que se observou a retomada do procedimento (STRASBERG, 2005, p.562; SPIEGEL, 2001, p.265; D'AVILA, 2006, p.141).

Inúmeras experiências foram realizadas utilizando-se desde sangue ou derivados do plasma, passando pela criação de um sistema de perfusão ex-vivo, em 1966 (STARZL, 2005, p.13), até a criação das soluções atualmente utilizadas (D'AVILA, 2006, p.141).

2.2.1. PRINCÍPIOS DA PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS

O processo isquêmico é a expressão da lesão celular por privação de oxigênio – necessária à manutenção de gradientes iônicos e homeostase –, através da qual, alterações fisiopatológicas complexas ocorrem em diferentes sistemas celulares. Com o tempo, essas alterações tornam-se mais graves quanto sua intensidade, podendo atingir seus componentes celulares vitais e levar à morte celular. A reperfusão, por sua vez, aumenta esta lesão por desencadear uma reação inflamatória que envolve radicais livres de oxigênio, fatores endoteliais e leucocitários. (VENKATACHALAM, 2000, p.6; TORRAS, 1999, p.2217).

O termo não-função primária do enxerto denota total e irreversível perda da função deste, após a transplantação (SPIEGEL, 2001, p.266), sem uma causa determinada para levar a um retransplante ou a morte (NISSEN, 2005, p.916). E seu diagnóstico, especificado pelo UNOS (2005), é restrito aos 7 primeiros dias pós-transplante ou menos.

A disfunção do enxerto ocorre precocemente no período pós-operatório (STRASBERG, 2005, p.561) e devido a uma associação de fatores concernentes ao doador, a preservação do enxerto e ao receptor (SPIEGEL, 2001, p.266).

O objetivo, então, da preservação de órgãos, é obter a máxima função do órgão após o transplante. Para tal, portanto, busca-se o menor tempo possível de anóxia, que pode ocorrer du-

rante o período de coleta do enxerto e também na cirurgia do receptor (isquemia quente) e durante a cirurgia do doador e preservação deste (isquemia fria). Dessa forma, comparativamente, “x” minutos de isquemia quente são mais danosos que “x” horas de isquemia fria sobre adequada preservação (D’AVILA, 2006, p.142; STRASBERG, 2005, p.562).

2.2.2. INJÚRIA DE PRESERVAÇÃO

INJÚRIA DE PRÉ-PRESERVAÇÃO

Esse quadro ocorre quando um órgão a ser doado para transplante já apresenta uma lesão prévia ou ela ocorre antes da perfusão dos líquidos de preservação, como: doença hepática pré-existente, lesões associadas à morte encefálica e aquelas ocorridas durante a hepatectomia para doação de órgãos (STRASBERG, 2005, p.562).

Dentre as lesões hepáticas pré-existentes, observa-se a esteatose como a mais freqüente. E, de acordo com Fukomori (1999, p.549), a esteatose hepática aumenta as chances de ocorrer não-função primária do enxerto devido principalmente à fragilidade endotelial e ruptura da membrana celular.

A morte encefálica, por si só, não representa um fator maior na existência da injúria de preservação; porém, em casos de morte encefálica traumática, pode-se observar a co-existência de hipotensão e/ou hipóxia, as quais podem propiciar ao processo isquêmico. Tanto devido à isquemia quente quanto a um estado de desnutrição do doador (devido à prolongada permanência em unidade de terapia intensiva, muitas vezes), observa-se uma depleção de glicogênio, o que faz com que o fígado se torne menos tolerante a essa lesão hipóxica, que ocorre durante a fase de reaquecimento do enxerto ou após essa (STRASBERG, 2005, p.562).

Raramente a injúria que pode ocorrer durante a captação do órgão é devido a erros técnicos. Nesse momento, não-raro pode haver hipotensão, o que levaria à hipóxia do enxerto podendo lesá-lo. Cerca de um terço dos doadores já têm danos pré-existentes, observados em biópsias hepáticas obtidas no momento da captação, em forma de adesão plaquetária nos sinusóides hepáticos, o que tem forte ligação com a não-função primária do enxerto (STRASBERG, 2005, p.562).

INJURIA DE PRESERVAÇÃO FRIA

O objetivo da preservação à frio, método de preservação padrão atualmente, é reduzir o metabolismo hepático. Ao se preservar um enxerto utilizando-se gelo, atinge-se a temperatura de 1°C, enquanto que se utilizasse a solução gelada e um refrigerador, a temperatura a ser obtida seria de 4°C (STRASBERG, 2005, p.562).

O objetivo maior da preservação do órgão é a redução metabólica. Klar (1998, p.3685) observou que mesmo com a preservação utilizando-se solução de preservação e gelo, por menos de 10 horas, o metabolismo hepático apenas fica mais lento. Já Yuxin (1998, p.3688) observou que a principal injúria na preservação à frio, observado em fígados de ratos, ocorreu devido, principalmente, à necessidade de se reduzir o metabolismo hepático por hipotermia, tendo que reperfundir o órgão posteriormente. E que a injúria de preservação, portanto, seria a somatória dos efeitos deletérios tanto da isquemia fria quanto da quente, e da reoxigenação por reperfusão.

A redução metabólica correspondente à redução da temperatura equivale a 50% da atividade para cada 10°C; portanto, ao se preservar um órgão à 1°C, espera-se uma atividade metabólica de 5% do normal (STRASBERG, 2005, p.562).

Com o resfriamento necessário para a preservação do órgão, o metabolismo hepático reduz, porém não cessa. Com isso, o ATP (adenosina trifosfato) que continua a ser utilizado, mesmo que em baixa quantidade, passa a ter sua fonte na atividade anaeróbia. Essa atividade glicolítica anaeróbica está associada à acidose láctica intracelular, afetando enzimas e a ligação de metais e proteínas transportadoras. E apesar de ATP ainda estar sendo produzido, sua utilização é maior que síntese, levando, então, à sua depleção. E como o ATP é produzido a partir de ADP (adenosina difosfato) e AMP (adenosina monofosfato), e não há energia suficiente para sua produção, esses dois últimos nucleotídeos fosforilados são degradados em adenosina, a qual passa para o meio extracelular (STRASBERG, 2005, p.563; D'AVILA, 2006, p.141).

Alem da depleção de ATP, há, durante a fase de isquemia fria, produção de xantina e hipoxantina, e quando essas duas enzimas são combinadas com oxigênio molecular observa-se a formação de radicais livres de oxigênio, que são altamente deletérios para a membrana celu-

lar. Durante a preservação, então, a existência de moléculas de oxigênio está em reduzida quantidade, o que se inverte durante a reperfusão do enxerto, culminando com elevada produção de radicais livres (STRASBERG, 2005, p.563).

Ocorre, conjuntamente, inibição da $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$, acarretando perda da função da membrana celular e do gradiente eletroquímico, o que leva a um ambiente isosmolar no intra e extracelular, com conseqüente edema celular e rotura da membrana (STRASBERG, 2005, p.563; D'AVILA, 2006, p.142).

Porém, têm-se observado que apenas o resfriamento do órgão com seus efeitos clássicos não explicam todas as lesões que ocorrem no enxerto (STRASBERG, 2005, p.563; D'AVILA, 2006, p.142).

Em virtude disso, os recentes estudos observaram que as células do epitélio sinusoidal (SEC) têm extrema importância nesse tipo de lesão, por mecanismos não explicados pelos efeitos clássicos do resfriamento. Dentre os fatores que contribuem para isso têm-se as proteases como enzimas fundamentais na gênese da injúria. Dentre essas, a calpaina – enzima intracelular cálcio-dependente. Com o resfriamento, ocorre inibição da $\text{Ca}^+ - \text{ATPase}$ e ,consecutivamente, uma elevação (lentamente) do cálcio intracelular, o que resulta em aumento da atividade da calpaina, levando à perda da estrutura das fibras de actina. Essa alteração das fibras de actina contribui para a liberação de MMP (metaloproteinases da matriz), que conjuntamente ativam as células de superfície da membrana celular, aumentando a expressão do fator de von Willebrand e da adesividade plaquetária às células de superfície das SECs, o que pode levar a um quadro semelhante à rejeição hiperaguda do enxerto (STRASBERG, 2005, p.563; D'AVILA, 2006, p.142).

INJURIA POR REAQUECIMENTO

Durante a cirurgia do receptor, até que as anastomoses vasculares estejam completamente reconstruídas (média de 30 – 60 minutos após início da cirurgia) o enxerto passa por um período de isquemia quente: aproximadamente 40 minutos após retirada do enxerto do recipiente hipotérmico, este já encontra-se à temperatura de 20°C. Com esta elevação da temperatura, sem que haja interrupção na anóxia, há rápida retomada da atividade metabólica/enzimática e depleção de qualquer quantidade de glicogênio armazenado, devido à atividade anaeróbica,

existente e crescente para suprir as necessidades metabólicas. É de extrema importância que o cirurgião transplantador saiba que a lesão causada por este tempo de isquemia quente é imensamente danosa para o resultado final do procedimento, podendo, em casos de longos períodos ($T > 120\text{min}$), culminar em não-função primária do enxerto (STRASBERG, 2005, p.565).

INJURIA DE REPERFUSÃO

Após a reconstrução vascular, conjuntamente com o influxo de sangue, inicia-se uma cascata de eventos que, antagonicamente às injúrias que ocorrem (lentamente) durante o tempo de isquemia fria, instala-se rapidamente: lesão de reperfusão (STRASBERG, 2005, p.566; YUXIN, 1998, p.3690; TORRAS, 1999, p.2217).

As conseqüências desse evento são variáveis, podendo ir desde a inexistência de danos até a perda total do enxerto. E ocorrem, principalmente, devido a uma ativação leucocitária e plaquetária, reação inflamatória e lesão por estresse oxidativo, conjuntamente com um desarranjo das células do epitélio endotelial – lesão mais importante, de acordo com Yuxin (1998, p.3690) – bastante semelhante à lesão por rejeição hiperaguda do enxerto (STRASBERG, 2005, p.566; YUXIN, 1998, p.3690; TORRAS, 1999, p.2217; SPIEGEL, 2001, p.266).

2.2.3. MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO

Atualmente existem duas formas de preservação do enxerto: hipotermia estática ou perfusão mecânica contínua. Na primeira, o órgão é submerso em solução gelada e perfundido com solução de preservação e mantido nela sob temperatura de $0^{\circ}\text{C} - 4^{\circ}\text{C}$. Na segunda, infundi-se no órgão, continuamente, via arterial, solução que simule a situação fisiológica deste – solução de preservação ou sangue do próprio paciente – até a implantação daquele no receptor (STRASBERG, 2005, p.562; SPIEGEL, 2001, p.267-275; D'AVILA, 2006, p.143).

Quando se utiliza a hipotermia estática, é indicado realizar a perfusão do órgão com solução de preservação gelada pelo sistema vascular até que o efluente esteja claro, o mais próximo possível da coloração original do líquido. Este é o método mais utilizado atualmente (STRASBERG, 2005, p.562; SPIEGEL, 2001, p.275; D'AVILA, 2006, p.143).

O procedimento concentra-se em submergir o órgão em solução gelada ou meio com gelo, devidamente esterilizados, durante a cirurgia, e perfundi-lo com o líquido de preservação (gelado) a ser utilizado e, posteriormente, acondicioná-lo para transporte, com estrito controle da temperatura e do ambiente estéril (STRASBERG, 2005, p.562; SPIEGEL, 2001, p.275; D'AVILA, 2006, p.143).

A hipotermia estática utiliza uma variedade grande de soluções de preservação (discutidas mais adiante), e apresenta uma relação custo-benefício bastante vantajosa, além de ser tecnicamente um procedimento mais simples (SPIEGEL, 2001, p.275; D'AVILA, 2006, p.143).

Tal técnica permite a utilização de órgãos com adequada viabilidade, em casos com tempo de isquemia fria não excessiva. Podendo-se ter um enxerto hepático preservado por até 24 horas, sem efeitos deletérios para a função do enxerto (STRASBERG, 2005, p.562; SPIEGEL, 2001, p.275; D'AVILA, 2006, p.143; POKORNY, 1999, p.2074).

Os sistemas de perfusão mecânica extracorpórea foram propostos para minimizar o processo de biodegradação e otimizar a preservação do enxerto (STRASBERG, 2005, p.569).

Através de uma combinação de substratos essenciais para o enxerto e de uma devida redução dos resultantes metabólicos tóxicos, a perfusão mecânica contínua, que foi inicialmente desenvolvida para dar um suporte metabólico extracorpóreo ao paciente portador de insuficiência hepática, tem a possibilidade de manter um melhor ambiente de preservação e melhores resultados. Principalmente ao manter-se uma eficiente redução da depleção de ATP, por meio da perfusão do órgão com uma solução oxigenada (STRASBERG, 2005, p.569).

A solução ideal para preservação sob estas condições ainda não foi definida, uma vez que esta deve dar um suporte adequado de oxigênio ligado a um carreador, para que este não produza efeitos deletérios (devido oxidação de substratos), além de possuir suplementos celulares necessários a preservação do enxerto, como glicose, bloqueadores dos canais de cálcio, sais biliares, etc. (STRASBERG, 2005, p.570).

Porém a introdução desta modalidade de preservação do fígado na prática clínica depende da simplificação destas máquinas e da diminuição do custo do procedimento, sendo utilizada

atualmente por raros centros e basicamente para transplantação renal (STRASBERG, 2005, p.570; SPIEGEL, 2001, p.275; D'AVILA, 2006, p.147).

2.3. SOLUÇÕES DE PRESERVAÇÃO

O aumento do tempo de preservação de órgãos cadavéricos é necessário para que se transporte o enxerto, estude a histocompatibilidade, selecione o receptor e o prepare adequadamente; no entanto, quanto menor o tempo de preservação maior a chance de imediata função do transplante (D'AVILA, 2006, p.141).

A perfusão tem o intuito de preservar o enxerto para que este tenha função precoce e para prolongar o tempo de isquemia. A existência de função logo após a implantação do enxerto é dependente do grau de dano celular induzido pela anóxia. Atualmente, na remoção de múltiplos órgãos utiliza-se o resfriamento rápido por perfusão *in situ* do órgão, diminuindo o tempo de anóxia tissular (D'AVILA, 2006, p.142).

Há duas formas de preservação do enxerto: *hipotermia estática* e *perfusão mecânica contínua*. Na *hipotermia estática* o órgão é imerso em solução gelada, seu sistema vascular é preenchido com uma solução de preservação e o órgão é mantido nessa temperatura entre 0°C e 4°C. Na *perfusão mecânica contínua* o órgão é perfundido por via arterial com o líquido de preservação oxigenado, que é continuamente recirculado à baixa temperatura, entre 4°C e 10°C (D'AVILA, 2006, p.143).

Muitas soluções de preservação foram pesquisadas com o intuito de se encontrar uma solução cardioplégica apropriada, e no final da década de 60, era da preservação hipotérmica, G.M. Collins, nos laboratórios de Los Angeles, planejou uma solução preservativa hiperosmolar sem aditivos colóides e tendo praticamente a mesma composição iônica do líquido intracelular. Usando a “solução Collins” ele conseguiu prolongar, sob circunstâncias experimentais, a preservação hipotérmica dos rins por mais de 48 horas (MÜHLBACHER, 1999, p.2069).

As primeiras soluções de Collins foram caracterizadas por concentrações elevadas de potássio, de magnésio, de fosfato, de sulfato e de glicose. Com os estudos experimentais e clínicos, as soluções foram aprimoradas. A procaína, usada para bloquear o deslocamento de sódio entre as células, e a fenoxibenzamina, adicionada para induzir a vasodilatação, foram as primeiras a serem omitidas, pois no evento de estase a procaína podia ser metabolizada pela colinesterase tecidual em ácido para-aminobenzóico, que é nefrotóxico, e a fenoxibenzamina

submeter-se rapidamente nas soluções à precipitação. O magnésio foi omitido também, pelo risco de precipitação de fosfato de magnésio (SPIEGEL, 2001, p.275).

Para aumentar a osmolaridade da solução, a concentração da glicose foi aumentada de 120 a 180 mmol/L. Entretanto, o uso de glicose como uma substância osmoticamente ativa demonstrou-se insatisfatória, por duas razões. Primeiro: a preservação, à longo prazo, dos órgãos com níveis elevados da permeabilidade à glicose, tal como o fígado e o pâncreas, apresentou problemas, porque a difusão gradual de glicose no espaço intracelular comprime a osmolaridade da solução e então pode já não ser tão confiável para impedir o edema celular. No fígado, a tolerância máxima de isquemia está restringida a 8 horas. Esta limitação é devido principalmente ao edema celular pronunciado a que está induzido, entre outros fatores, pela glicose difundida no espaço intracelular. O resultado é chamado de fenômeno sem refluxo (“no-reflow phenomenon”), já que o sangue capilar que flui durante o transplante é obstruído pelo edema celular. E a outra razão, é que a glicose é a estrutura inicial para a glicólise anaeróbica que o organismo recorre durante a hipotermia, levando a acúmulo de H^+ e acidose tissular. Inúmeros estudos experimentais mostraram que a troca da glicose por outro açúcar, metabolicamente inerte, tais como manitol ou sacarose reduz esse efeito e melhora a função imediata do transplante, especialmente do fígado e pâncreas (SPIEGEL, 2001, p.275).

A solução de Collins foi, então, modificada pela Eurotransplant Organization, resultando na solução Eurocollins (EC). E em 1976, a solução Euro-Collins foi recomendada como a solução preservativa de escolha pelo “Preservation Working Committee”, que é composto pelos membros da associação central de transplante juntamente com o Eurotransplant Organization. Esta solução de Eurocollins foi padrão na Europa por aproximadamente 15 anos. É ainda hoje é utilizada, principalmente para a preservação do pulmão (SPIEGEL, 2001, p.275; MÜHLBACHER, 1999, p.2069).

Entre as descobertas de preservação de órgãos a que permitiu ao transplante hepático tornar-se um procedimento aplicável e seguro na prática clínica foi a introdução da solução da Universidade de Wisconsin (UW). A solução de UW foi desenvolvida em 1987 por Folkert O. Belzer (Figura 7) e Southard para preservar o pâncreas. A solução incorpora vários aditivos e inclui: tampão fosfato, solutos impermeantes (lactobionato e rafinose), colóide (amido hidroxietílico) e



Figura 7 - Folkert O. Belzer. Fonte: Arquivo pessoal Dr. André Rodrigues.

eletrólitos (alta concentração de potássio e baixa de sódio), além de fonte energética (adenosina), de inibidores metabólicos e quelantes de radicais livres, hormônios e estabilizadores da membrana celular (D'AVILA, 2006, p.145).

Os objetivos da solução de UW foram minimizar o edema celular durante a isquemia hipotérmica, prevenir a acidose, evitar o edema intersticial, capturar os radicais de oxigênio, especialmente durante a reperfusão, e fornecer precursores para o metabolismo de energia do órgão. Os ingredientes individuais da solução de UW conseguiram seus efeitos por sua ação no espaço extracelular e não por simplesmente criar um meio isosmolar (logo, um equilíbrio) após a perfusão dessa solução durante a preservação (SPIEGEL, 2001, p.278).

A solução é viscosa (4.8 cP a 1°C) e tem uma composição de eletrólitos próxima da existente no líquido intracelular: com potássio elevado (135mmol/l) e níveis baixos de sódio (35 mmol/l) e um pH de 7.4. O pH é mantido usando o fosfato como um tampão. O magnésio, o sulfato e o lactobionato são adicionados, assim como quelatos de cálcio para estabilizar o potencial de membrana. O amido hidroxietílico (HES), o lactobionato e o rafinose, sendo não-difusíveis, impedem o desenvolvimento do edema celular durante a hipotermia. Além disso, a adição de HES, como uma substância colóide, assegura, também, adequadamente a solução de UW para ser utilizada na bomba de perfusão dos rins. A adenosina contribui à regeneração do ATP. O valor de adenosina na solução de UW foi demonstrado pelos inúmeros estudos experimentais em que a adenosina foi adicionada à solução de UW em várias concentrações. Não houve uma grande diferença nos resultados dados pelas concentrações que variaram de 1 a 100 mmol/L na solução de UW, mas a remoção completa de adenosina produziu péssimos resultados. O uso de alopurinol bloqueia tanto a quebra de nucleotídeos de adenosina quanto a geração de radicais de oxigênio. A glutatona é adicionada para capturar radicais livres de oxigênio. Entretanto, quando a solução é mantida armazenada por mais tempo do que deveria, a forma reduzida da glutatona submete-se à transformação na forma oxidada. Esta mudança anula o efeito redutor da glutatona como um eliminador de radicais do oxigênio (D'AVILA, 2006, p.145; SPIEGEL, 2001, p.278).

Após revisão dos resultados iniciais no uso experimental e clínico da solução de UW para preservar o fígado, o rim, o coração e o intestino delgado, sua composição foi modificada em determinados aspectos. A inclusão de um colóide sintético - HES – não parece conferir vanta-

gem à solução, como preservante estático. Aparentemente, a inclusão do colóide só apresenta vantagem em perfusão contínua, com bomba, pois sua presença aumenta a viscosidade da solução. Outra modificação é a redução do conteúdo de potássio, com inversão da relação sódio/potássio, o que diminui a vasoconstrição e é igualmente eficaz na preservação. Uma modificação da solução UW: retirada do HES, diminuição da quantidade de potássio e com lactobionato de sódio e sacarose tem sido empregada com sucesso. A omissão de insulina e de dexametasona não parece mudar os resultados. O lactobionato parece ser componente essencial, no mínimo, por sua capacidade em reduzir o edema celular. A glutathione não é essencial para a preservação em curto prazo, mas pode ser importante para períodos longos de isquemia fria. Aparentemente, a adenosina pode ser omitida sem prejuízo e a rafinose pode ser substituída por outros sacarídeos. A solução UW tem sido intensamente estudada e extensamente modificada, no intuito de mostrar quais componentes são essenciais e quais são dispensáveis, bem como torná-la mais prática e economicamente acessível (D'AVILA, 2006, p.145; SPIEGEL, 2001, p.278).

A incorporação da solução UW melhorou significativamente os resultados de transplantes de fígado. Esta é a solução mais empregada, atualmente, para a perfusão de órgãos sólidos, sendo considerada *padrão-ouro*. Um inconveniente, em nosso meio é seu alto custo. Por isso, as possíveis modificações e omissões à composição dessa solução, bem como a possibilidade de produção local, tornam-na uma alternativa financeiramente aceitável. (D'AVILA, 2006, p.146).

Além da solução de UW, outros meios preservativos extracelulares com concentrações baixas de potássio foram usados, também, com sucesso para a preservação do fígado. O representante principal deste grupo é a solução Histidina-Triptofano-Cetoglutarato (HTK). Esta foi introduzida experimentalmente em 1961 por H.J. Brettschneider de Göttingen, Alemanha, e usada como solução cardioplégica para a cirurgia cardíaca aberta desde 1971. (MÜHLBACHER, 1999, p.2069; SPIEGEL, 2001, p.277). Os impermeantes histidina, triptofano e α -cetoglutarato, além de terem atividade osmótica, funcionam como substâncias tampão e redutores de radicais de oxigênio. Desta maneira, têm recursos para a proteção, não somente das células parenquimatosas, mas também para outras, tais como as células do endotélio sinusoidal. (SPIEGEL, 2001, p.277; D'AVILA, 2006, p.146).

A solução de HTK tem uma viscosidade muito baixa e de acordo com Brettschneider, grandes volumes sob um baixo fluxo foram aplicados para garantir o equilíbrio intra e extracelular, sendo testado em experimentações clínicas. Em contraste às outras soluções de preservação, o mecanismo de ação da solução de HTK é baseado nesta relação “isomolar” do espaço extracelular, isto é, pela perfusão com um líquido de viscosidade baixa (viscosidade da solução de HTK: 1.8 cP em 1°C), com a composição e a temperatura do líquido extracelular assemelhando-se àqueles da solução. Esse equilíbrio requer tempo, uma vez que as taxas individuais dos componentes do fluido extracelular diferem singularmente dos mesmos da solução HTK. Por exemplo, o equilíbrio do cálcio requer mais tempo do que o equilíbrio do sódio. Devido ao longo tempo de perfusão que requer para atingir o equilíbrio anteriormente citado, o órgão, quando comparado com outras soluções de preservação, requer uma quantidade maior da solução a ser infundida (HTK). Neste caso, o volume de solução requerido é estimado pelo peso seco do enxerto, conjuntamente com outros fatores. Por exemplo, para conseguir o equilíbrio completo do rim (peso seco: 250-400g) seria necessário 3 litros de solução de HTK, no fígado (peso seco: 500-600g) seria necessário aproximadamente de 10 a 15 litros da mesma solução, para atingir o equilíbrio completo. Em geral, a preservação de um órgão com a solução preconizada por Brettschneider requer aproximadamente três vezes (150 ml/kg corporal) o volume a ser utilizado para preservação, quando comparada com a solução de UW (50 ml/kg corporal) (SPIEGEL, 2001, p.277).

A solução de HTK também tem sido utilizada rotineiramente para a preservação renal e hepática desde 1987. E, desde 1991, a Eurotransplant recomenda a solução de HTK como uma alternativa à solução de UW para transplantes renais e hepáticos (SPIEGEL, 2001, p.277).

A experiência clínica com solução de HTK na preservação do fígado mostrou que é equivalente à solução de UW. Os níveis máximos de transaminases pós-operatória do fígado, um índice usado para avaliar os danos isquêmicos, foram equivalentes aos níveis de transaminases observados após a preservação com a solução de UW. O tempo de isquemia fria estende-se até 12 horas e pode, em alguns casos, ser prolongado até 20 horas. Além disso, não se observa os problemas com perfusão inadequados dos ductos biliares, observados com uso da solução de UW. A baixa viscosidade da solução de HTK, combinada com a grande quantidade a ser infundida, tem um melhor efeito na perfusão dos capilares hepáticos, especialmente

na região dos ductos biliares, quando comparada com soluções de preservação mais viscosas (SPIEGEL, 2001, p.278).

Uma nova solução de preservação, solução de Celsior (Ce) criada por Pasteur-Merieux, tem-se tornado recentemente disponível; teoricamente, oferecendo novos meios para melhorar a qualidade da preservação do enxerto e, provavelmente também no resultado do transplante (CAVALLARI, 2003, p.841), pois a mesma é uma mistura da idéia da solução de UW de usar lactobionato e o manitol como substância impermeante com a idéia da solução de HTK de usar 30 mmol de histidina como forte tampão. Além disto, contém, também, eliminadores de radicais do oxigênio e possui uma alta concentração de sódio e baixa de potássio (MÜHLBACHER, 1999, p.2070; D'AVILA, 2006, p.146). Devido as suas propriedades físicas peculiares, pode eliminar o edema celular que se forma rapidamente após a isquemia fria, é capaz de impedir lesão tecidual dos radicais livres, e de produzir energia adequada e boa limitação da sobrecarga do cálcio (NARDO, 2001, p.870).

A Solução de Celsior é uma solução do tipo extracelular usada inicialmente com sucesso no transplante cardíaco e mostrado atualmente ser mais uma alternativa eficaz comparada à solução de UW para preservar órgão torácico e abdominal como o pulmão, os rins, o intestino delgado, e o pâncreas. Devido às propriedades de sua baixa viscosidade e de possuir antioxidante e anti-edema, a solução de Celsior pode ser utilizada, também, na preservação hepática. (CAVALLARI, 2003, p.841; D'AVILA, 2006, p.146).

3. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo observacional com delineamento longitudinal de coorte prospectiva, caracteristicamente clínico, utilizou como banco de informações um protocolo próprio baseado em dados da *Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – Revista da ABTO*, de março de 2003; preenchido com os dados do doador falecido de fígado, da cirurgia de captação desses enxertos e de informações acerca do transplante hepático, informado pela equipe transplantadora que utilizou o enxerto captado (APÊNDICE A).

Os dados foram coletados dos 23 prontuários dos respectivos pacientes doadores de fígado no Hospital Ophir Loyola, em Belém-PA, no período de 4 de dezembro de 2004 a 12 de agosto de 2007 sendo que a idade dos doadores falecidos variou de 14 a 58 anos (média de 36,21). Destes, 14 (60,86%) eram do sexo masculino (média de idade de 32,57 anos) e 9 (39,13%) do feminino (média de idade de 41,89 anos).

Também utilizou-se de dados concernentes à cirurgia, nas quais houve hepatectomia total para doação de enxerto: os tipos e quantidade de líquido de preservação utilizados para perfusão através da veia porta e da artéria aorta para conservar o fígado a ser utilizado pelas equipes transplantadoras.

E quanto àqueles da cirurgia de transplante, foram obtidos através de contato direto com as equipes realizadoras do procedimento – a qualidade da funcionabilidade do enxerto utilizado (se houve não-função primária do enxerto). De um total de 23 doadores, foram descartados os dados de dois, pois os enxertos não foram utilizados para transplantação: um devido à contra-indicação da equipe transplantadora (alto grau de esteatose hepática) e um por problemas logísticos.

Este estudo foi aprovado pela comissão de ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (Protocolo N°043/06 CEP-CCS/UFGPA) (ANEXO A).

4. RESULTADOS

Do dia 04 de dezembro de 2004 a 12 de agosto de 2007, foram realizadas 23 captações de enxerto hepático, porém os dados referentes à não-função primária do enxerto de dois doadores foram descartados, devido a não realização da transplantação.

Desses 23 doadores, observou-se que 14 (60,87%) eram do sexo masculino e 9 (39,13%) eram do sexo feminino (Figura 8).

A idade dos doadores variou de 14 a 58 anos, com média de 36,21 anos. Entre os doadores do sexo masculino observou-se uma média de 32,57 anos, com idade mínima de 14 anos e máxima de 51 anos. Já para com as doadoras, teve-se uma média de 41,89 anos, variando de 16 a 58 anos (Figura 9).

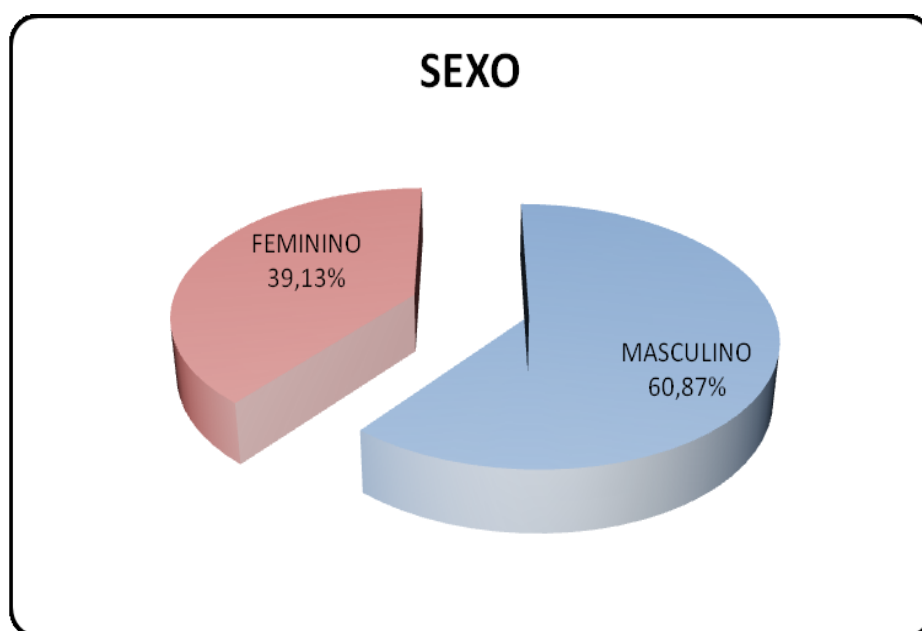


Figura 8 - Sexo dos doadores.

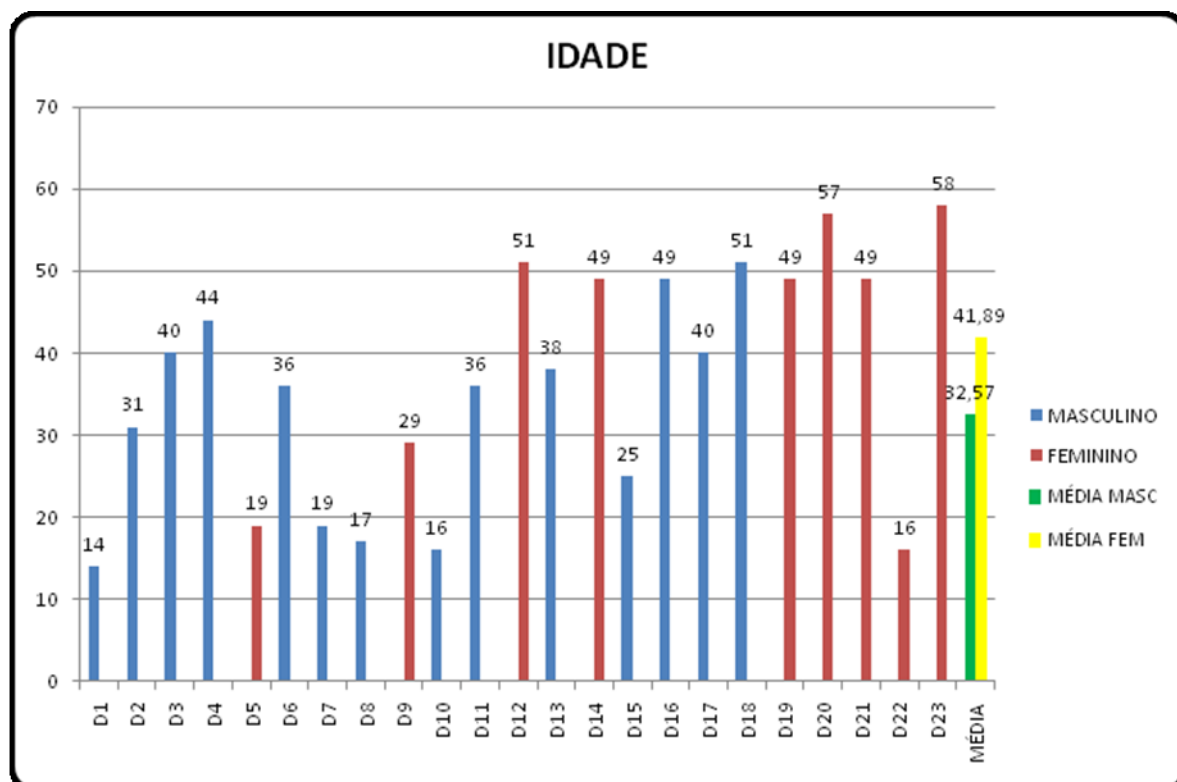


Figura 9 - Idade dos doadores.

Desses 23 doadores, observou-se que 11 (47,83%) tinham o grupo sanguíneo do tipo “O”, 6 (26,09%) do “A”, 5 (21,74%) do “B” e 1 (4,35%) do “AB” e que todos eram Rh positivo (Figura 10).

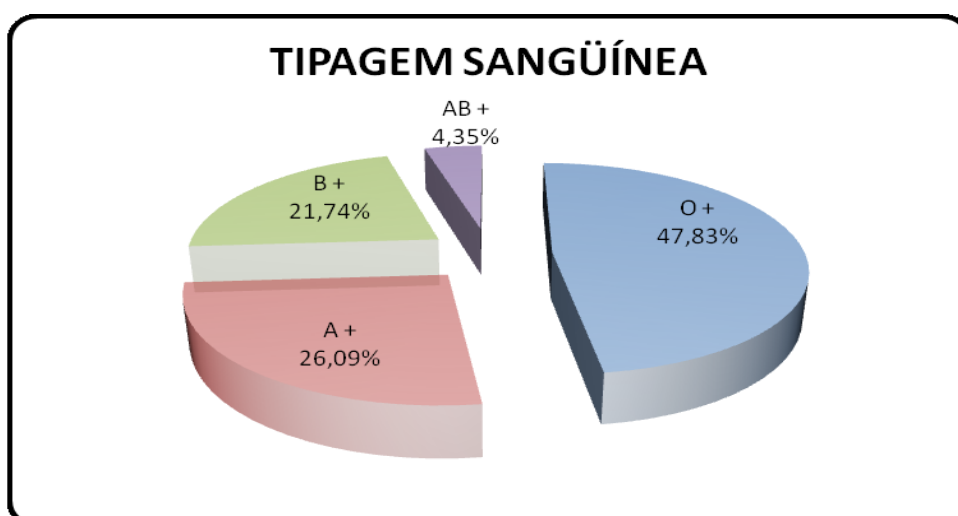


Figura 10 - Tipo Sanguíneo dos doadores.

As principais causas de morte que levaram estes 23 cadáveres a serem doadores foram: as enfermidades (12 casos) acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH) com 11 (47,83%) doadores falecidos e isquêmico (ACVI) com 1 (4,35%); e os eventos traumáticos (11 casos) por arma de fogo (TCE-FAF) com 6 (26,09%), por acidente automobilístico (TCE-AA) com 4 (17,39%) e por queda (TCE-Q) com 1 (4,35%) doador falecido (Figura 11).

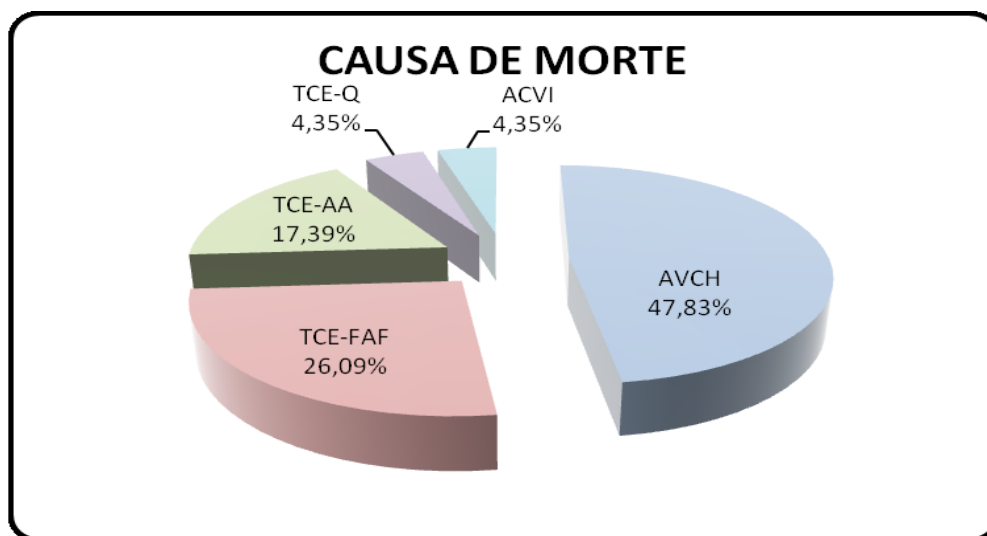


Figura 11 - Causas da Morte Encefálica.

Durante o tempo de permanência do doador na UTI, muitas variáveis são mensuradas. Dentre elas, destaca-se a quantidade e os tipos de drogas vasoativas utilizadas, a ocorrência de parada cardiorrespiratória (P.C.R.), a medida da pressão arterial média (PAM) e os parâmetros laboratoriais de hemoglobina, leucócitos, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), sódio sérico, bilirrubina total, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase.

Quanto às drogas vasoativas, observou-se o uso de dopamina, noradrenalina e o vasodilatador nitroprussiato de sódio. Somente em um doador não foram utilizadas estas drogas, em todos os demais se utilizou algum tipo de droga. A principal associação das drogas utilizadas foi noradrenalina e dopamina em 16 (69,56%) casos. Em 5 (21,73%) doadores, foi utilizado apenas dopamina, e em 1 (4,34%) doador utilizou-se nitroprussiato de sódio. Os valores referentes à quantidade das drogas utilizadas em cada doador encontram-se relacionados na Figura 12.

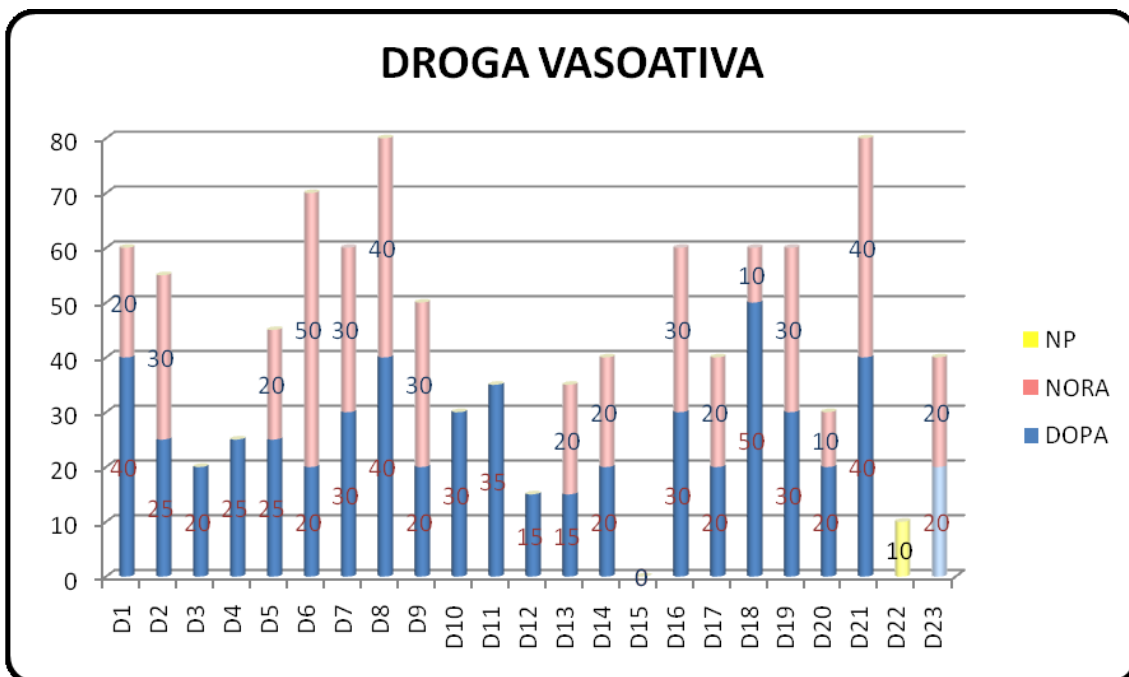


Figura 12 - Drogas Vasoativas utilizadas.

Dentre os 23 doadores de fígado, houve 3(13,04%) casos de parada cardiorrespiratória: em 2 doadores, 2 episódios de PCR e um doador com 1 episódio, sendo que em todos os casos foram realizadas manobras de reversão da PCR a tempo para a cirurgia de captação do enxerto (Figura 13).

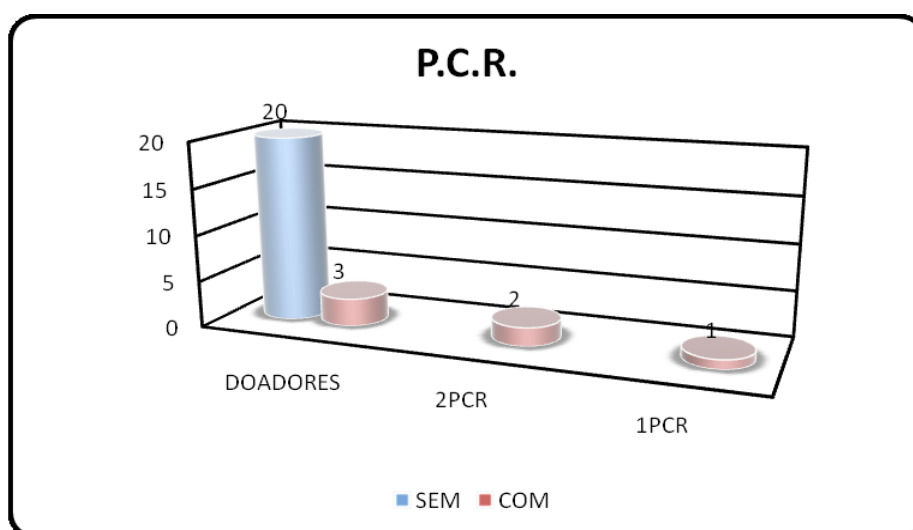


Figura 13 - Ocorrência de Parada Cardiorrespiratória.

Observou-se que a pressão arterial média foi mensurada em todos os doadores, ficando com sua média em 8,4 mmHg, variando desde 4 a 21 mmHg (Figura 14).

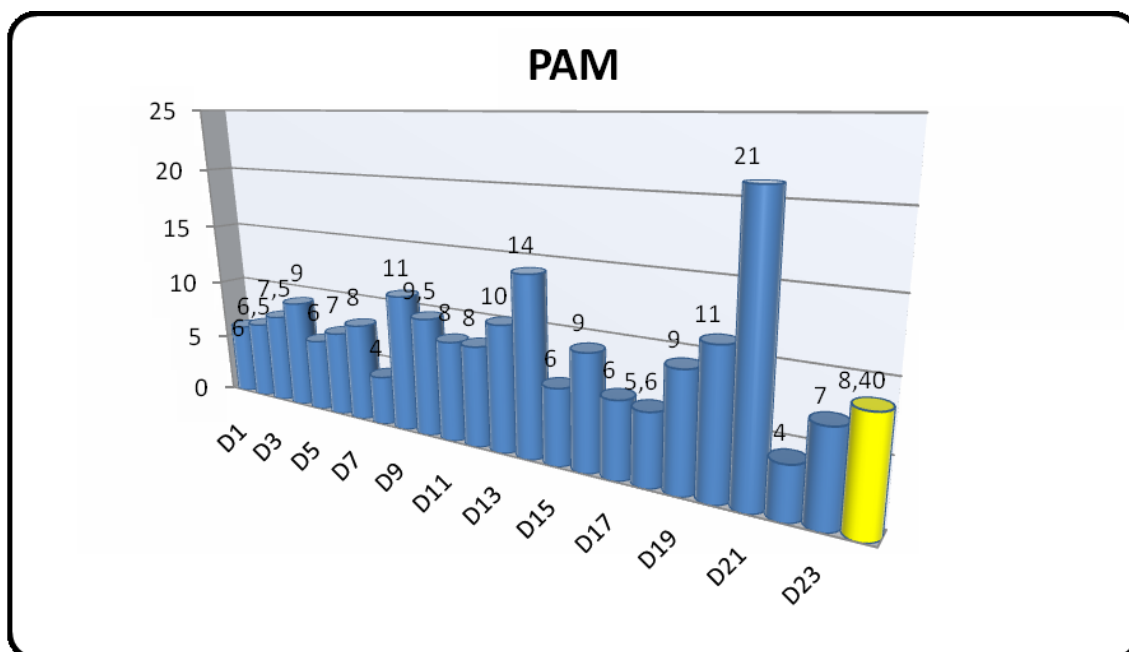


Figura 14 - Pressão arterial média.

Quanto aos dados laboratoriais, observou-se que os valores de hemoglobina ficaram entre 3,9 e 14,9 g/dL, com média de 11,18 g/dL. A média dos valores de leucócitos foi de $13,21 \times 10^3$ cel/ μ L/mm³, variando de 2,4 a 26×10^3 cel/ μ L/mm³. Os valores mínimo e máximo de AST foram de 12 e 161 U/L, respectivamente, com média de 75,17 U/L. Quanto à ALT, obteve-se 10 e 127 U/L como valores mínimo e máximo, e uma média de 50,39 U/L. O sódio sérico firmou-se entre os valores de 123 e 187 mEq/L, com média de 155,95 mEq/L. O valor médio de bilirrubina total foi de 1,06 mg/dL, variando de 0,3 a 3,5 mg/dL. Quanto aos valores de fosfatase alcalina, descartou-se os dados de 3 (13,04%) doadores, devido a estes não terem sido solicitados pelo profissional responsável pela manutenção do doador na UTI, ficando, portanto, a média dos 20 (86,95%) doadores restantes estipulada em 88,85 U/L, com variação de 31 a 165 U/L. A gama-glutamilttransferase teve seus valores mínimo e máximo de 9 e 202 U/L, respectivamente e média de 46, 74 U/L, sendo que deste parâmetro laboratorial foram descartados os dados de 4 doadores devido ao não colhimento deste exame por parte da equipe da unidade de terapia intensiva do hospital no qual foi realizado o estudo (Tabela 1).

Durante as captações, as equipes utilizaram várias associações de líquidos de preservação: Eurocollins (E), Belzer (B) ou Solução da Universidade de Wisconsin, Celsior (Ce) e HTK (Histidine-Tryptophan Ketoglutarate), na veia porta e na artéria aorta.

Observou-se, então, que foram perfundidos na veia porta de 17 (73,91%) doadores falecidos 1 litro de Eurocollins e 1 de Belzer (1E+1B) e nos 6 doadores restantes utilizou-se outras associações, como observado na figura 15.

Tabela 1

DOADORES	Hb	Leuc	Sódio	Bilirrubina total	AST	ALT	FA	GGT
D1	10	14,8	166	1,5	89	24	126	33
D2	11,6	20,2	153	0,39	125	52	-	-
D3	10,7	6,8	125	2,7	105	43	55	9
D4	11,5	2,4	180	0,3	54	22	-	57
D5	14,1	22	176	0,3	18	10	118	25
D6	10,1	11,5	165	0,5	75	73	74	-
D7	3,9	7,3	128	2,8	32	40	31	19
D8	11,3	9,3	149	1,9	75	27	146	37
D9	12,1	26	123	0,7	68	72	54	50
D10	11,2	12,1	187	0,8	44	31	90	-
D11	10,1	14,5	162	0,7	92	56	94	44
D12	12,8	21,1	148	0,4	76	65	122	74
D13	14,9	11	137	1,7	67	25	66	24
D14	13,2	13,1	169	1	62	121	98	13
D15	12	21,4	140	3,5	89	38	77	24
D16	10,2	12,8	179	1	161	79	65	57
D17	12,5	9,7	147,8	0,6	88	127	98	202
D18	12,3	8,7	156	1	116	60	86	102
D19	13	8,8	169	0,4	29	27	43	22
D20	6,6	7,4	180	0,5	29	33	79	36
D21	10	21,1	126	0,7	105	40	-	-
D22	11,2	11,6	157	0,4	12	15	90	41
D23	11,8	10,3	164	0,5	118	79	165	19
MÉDIA	11,18	13,21	155,95	1,06	75,17	50,39	88,85	46,74

Fonte: Protocolo Próprio

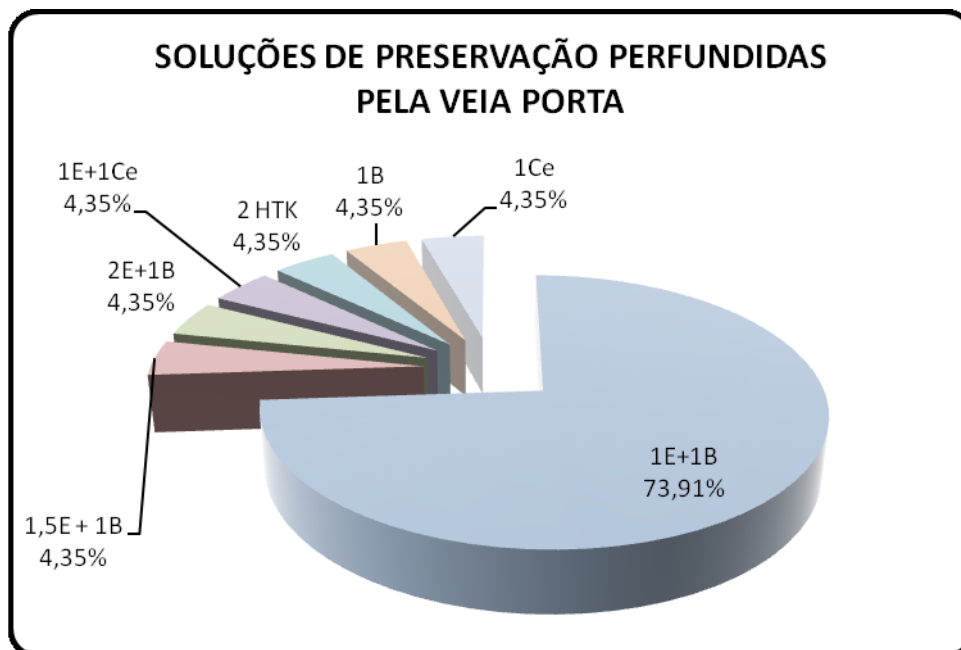


Figura 15 - Soluções de preservação utilizadas para perfusão pela veia porta.

Pela artéria aorta, foram perfundidos: em 7 (31,82%) doadores falecidos 2 litros de Eurocollins (2E), em 6 (27,27%) 1 litro de Eurocollins e 1 litro de Belzer (1E+1B), em 3 (13,64%) 2 litros de Belzer (2B), em 2 (9%) 3 litros de Eurocollins (3E) e nos 4 doadores restantes utilizou-se outras associações, como observado no figura 16.

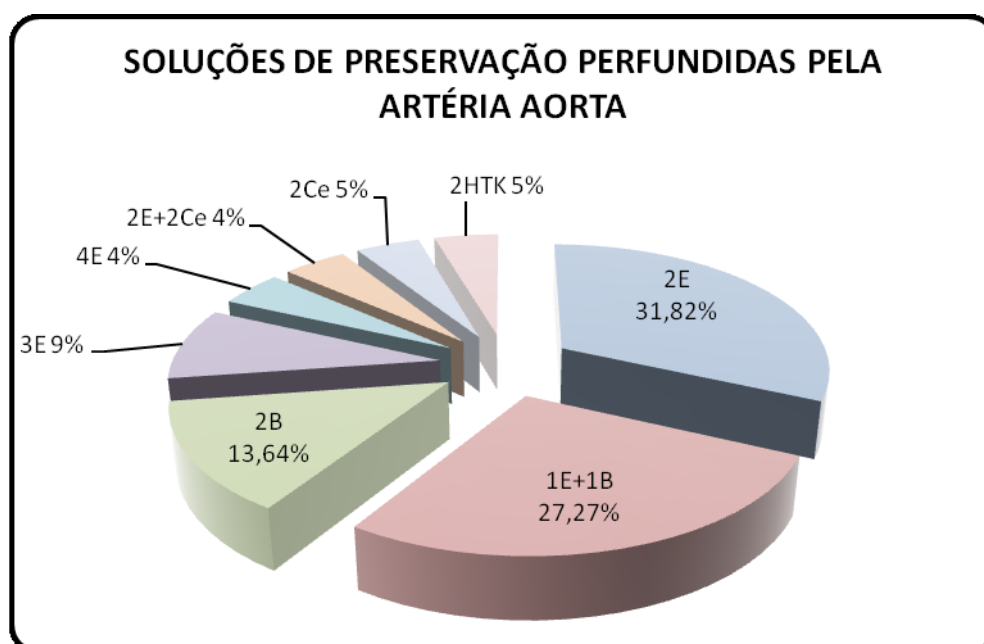


Figura 16 - Soluções de preservação utilizadas para perfusão pela artéria aorta.

Os fígados captados foram oferecidos ao Sistema Nacional de Transplante (SNT), o qual os redireciona ao respectivo receptor. Observou-se que 14 (60,87%) pacientes cadastrados no estado de São Paulo, 5 (21,74%) no estado do Pernambuco, 2 (9%) no estado do Ceará, 1 (4%) no estado do Rio de Janeiro e 1 (4%) no Estado de Santa Catarina foram beneficiados com os fígados paraenses (Figura 17).

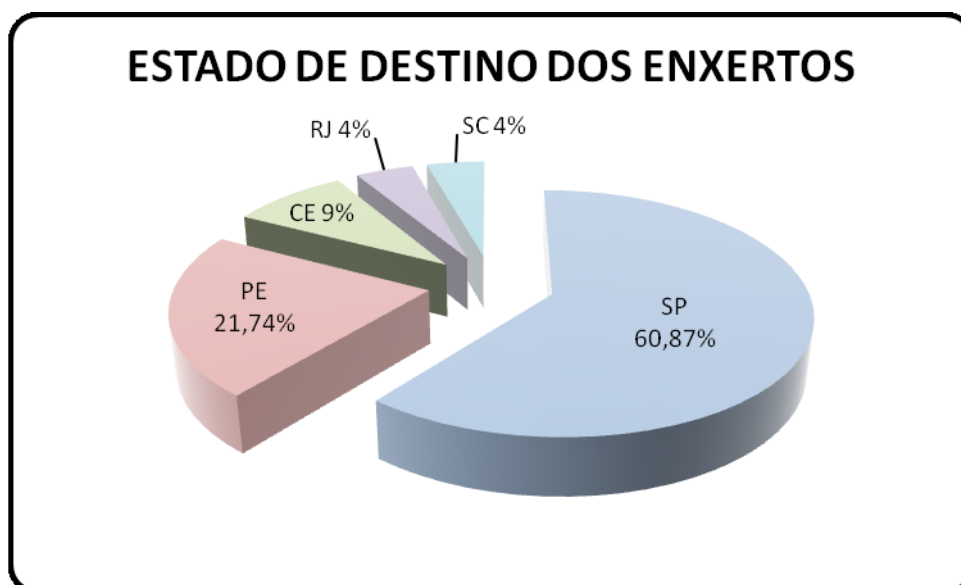


Figura 17 - Estados aos quais foram destinados os enxertos hepáticos.

Em contato direto com as equipes transplantadoras, observou-se que não houve registro de casos de não-função primária em 21 dos enxertos captados no Pará e em apenas dois doadores os dados foram descartados, por não realização da transplantação, um devido à contra-indicação da equipe transplantadora (alto grau de esteatose hepática do enxerto) e um por problemas logísticos.

Conclui-se que os doadores paraenses de fígado são da maioria do sexo masculino (60,87%) com média de idade (32,57 anos), abaixo da média geral do estudo (36,21 anos), com tipagem sanguínea do tipo “O+” e com causas de morte equivalentes entre as enfermidades e eventos traumáticos, nos quais entre essas prevalecem o ACVH com 47,83% e TCE-FAF com 26,09% respectivamente.

Os enxertos hepáticos paraenses foram, na maioria, infundidos na veia porta por 1 litro de Eurocollins e 1 de Belzer (1E + 1B) (73,91%) e na artéria aorta por 2 litros de Eurocollins (2E) (31,82%) e beneficiaram 21 pacientes cadastrados na lista de espera para fígado, sendo 14 (60,87%) do estado de São Paulo.

5. DISCUSSÃO

Um dos pontos mais fascinantes e estudados atualmente na transplantação hepática é a técnica a ser utilizada para preservação do enxerto, bem como as soluções a serem infundidas (STRASBERG, 2005, p.562; SPIEGEL, 2001, p.265; D'AVILA, 2006, p.141), uma vez que, com o aprimoramento das técnicas de preservação do enxerto, expande-se a possibilidade de se absorver doadores falecidos em locais distantes dos centros transplantadores, devido à expansão do TIF.

Mesmo o Brasil sendo o segundo país em realização de transplantes pelo sistema público de saúde (93%), de acordo com Oliveira (2007, p.192), observa-se que ainda há pontos de enfraquecimento do sistema, como no deslocamento e implantação de novas equipes transplantadoras. De acordo com Rodrigues (2005, p.66), ainda há um grande número de órgãos descartados, consequência das dificuldades logísticas, ponto corroborado pelo Registro Brasileiro de Transplantes (2006, p.28), que mostra que, de 155 potenciais doadores no Pará, apenas 19 se tornaram doadores efetivos e que o tempo médio desde a notificação do potencial doador até a entrega do corpo à família é de 44 horas, demora essa devido principalmente ao fato de que equipes de outros estados têm que se deslocar para locais onde não há equipes transplantadoras, muitas vezes distantes dos grandes centros, com o intuito de captar o órgão e posteriormente retornar à cidade de origem, sempre respeitando o horário de vôos comerciais.

De acordo com Oliveira (2007, p.187), em países desenvolvidos há fatores de risco sócio-econômicos, demográficos e clínicos dos doadores e receptores que aumentam o risco de falência do transplante hepático. Entre aqueles do doador, destaca-se: o gênero feminino, idades extremas, óbito por doenças cerebrovasculares e raça negra; e dentre os fatores do procedimento, tempo de isquemia fria do órgão maior que dez horas. No atual trabalho, 60,87% dos doadores eram do gênero masculino, com uma média de idade de 36,21 anos, variando de 14 a 58 anos, assemelhando-se aos resultados de Nardo (2001, p.870) e Cavallari (2003, p.816), na Itália, e de Lama (2002, p.54), na Espanha. No entanto, com a escassez de órgãos doados e a necessidade cada vez maior de pacientes crônicos ao transplante, Nardo (2004, 524) demonstrou que fígados de doadores octagenários podem ser aproveitados, quando se respeita aos outros parâmetros do doador e à um tempo curto de isquemia fria.

Estudos recentes (YAMADA, 2006; SKOGSBERG, 2006; ALADAG, 2006, p.467) têm discursado sobre a possibilidade de se utilizar enxertos hepáticos sem completa compatibilidade com o tipo sanguíneo do receptor. Porém todos os autores são unânimes em afirmar que esse procedimento somente deve ser realizado em casos de extrema urgência, com risco de morte para o receptor caso não realize a transplantação.

Cavallari (2003, p.816), em estudo multicêntrico italiano, demonstrou que as principais causas de morte na população estudada eram eventos cerebrovasculares e traumáticos (54,4% e 39%, respectivamente), concordando com os resultados obtidos no presente trabalho (52,17% e 47,83%, respectivamente). Como traumas foram a segunda maior causa de morte, é importante ressaltar que potenciais doadores com lesão traumática de parênquima hepático não devem ser descartados sistematicamente, mas avaliados individualmente, tendo-se em vista o tempo decorrido desde a primeira exploração cirúrgica até a captação de órgãos, uma vez que, quando este intervalo não é demasiadamente prolongado (<72 horas), pode-se chegar a utilizar o enxerto. O que não ocorre nos casos de lesão a estruturas hiliares, veia cava ou suprahepáticas (FONDEVILA, 2005, p.523).

Durante a permanência do doador de enxerto hepático na unidade de terapia intensiva, o objetivo maior é a adequada manutenção da funcionabilidade do órgão, adquirido mantendo-se a fisiologia corporal o mais próximo possível da normalidade.

Após a morte encefálica observa-se uma cascata de modificações fisiológicas, desde alterações cardiovasculares, cursando com hipotensão, arritmias e hipotermia até alterações endócrinas, que resultam, entre outros, em diabetes insipidus (FONDEVILA, 2005, 517). Por isso é primordial que haja correta observação e intervenção no potencial doador enquanto estada na UTI. É recomendado na I Reunião de Diretrizes Básicas para Captação e Retirada de Múltiplos Órgãos e Tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, de 2003, que se mantenha um monitoramento cardíaco contínuo, bem como da saturação de oxigênio, da pressão arterial, do equilíbrio ácido-base, do débito urinário e da temperatura corporal. Ainda de acordo com as mesmas diretrizes, deve-se lançar mão de algumas medidas importantes para se conseguir manter a normalidade fisiológica, ou o mais próxima dela possível, do potencial doador de órgãos, como: reposição volêmica, infusão de drogas vasoativas, adequada oxigenação, infusão de líquidos aquecidos e colchão térmico para se manter a temperatura corporal

acima de 35°C e tratar infecções, utilizando-se antibióticos quando necessário, e infundindo concentrado de hemácias quando necessário ($Ht < 30\%$ ou $Hb < 10 \text{ mg/dL}$).

Após a rápida otimização da volemia, caso não se consiga recuperar a estabilidade hemodinâmica (PAM entre 70 e 105 mmHg) e normalizar a perfusão tecidual do paciente, inferida através da medida do débito urinário, devemos iniciar o uso de aminas vasoativas (PEREIRA JR, 1999, p.422). Quanto às drogas vasoativas, foi necessário a utilização de dopamina, noradrenalina, e o vasodilatador nitroprussiato de sódio nos doadores hepáticos para se manter a estabilidade hemodinâmica. Somente em um doador não foi necessário a utilização de droga vasoativa. A principal associação das drogas utilizadas foi noradrenalina e dopamina em 16 (69,56%) casos. A dopamina é a droga vasopressora de eleição para o manejo inicial do choque. Por sua vez, a noradrenalina é temida devido seu efeito alfa-adrenérgico, o qual possibilita a diminuição do fluxo sanguíneo renal e a piora na taxa de filtração glomerular, com consequente redução adicional na diurese. Logo, toda vez que se indica o uso de noradrenalina, é necessário, combiná-la com doses baixas de dopamina (dose dopaminérgica, assim, reduzindo o seu efeito cronotrópico e arritmogênico), o que contrabalança o efeito vasoconstritor renal (alfa-adrenérgico) da noradrenalina, através do efeito vasodilatador renal da estimulação dos receptores dopaminérgicos (PEREIRA JR, 1999, p.422; GARCIA, 2006, p.139). O nitroprussiato de sódio foi utilizado apenas em um doador portador de insuficiência renal crônica, já que aquele auxilia nos estados de choque circulatório, com pressões de enchimento ventricular e resistência periférica aumentadas (situações em que se desejam reduções a curto prazo da pré-carga e/ou pós-carga cardíacas) (OSTINI, 1998, p.409). Com tais condutas obteve-se a média da PAM em 8,4 mmHg, variando de 4 a 21 mmHg.

No presente estudo, obteve-se um número de 3 (13,04%) doadores cursando com parada cardiorrespiratória, todas tendo sido revertidas. Porém, caso a reversão não tivesse êxito, a captação do enxerto poderia ter sido realizada, uma vez que a utilização de enxertos hepáticos obtidos a partir de doadores com coração parado já é uma realidade, chegando a ser a maior fonte de obtenção desses órgãos em algumas localidades (REICH, 2005, p.529). White, em 2006, estimou que, com a utilização de doadores com coração parado, houve um aumento de 10% a 20% no número geral de doadores na Inglaterra. A Sociedade Britânica de Transplantação (2004, p.07) dita que é possível a captação de fígados a partir de doadores com coração parado, de acordo com cada situação, preferencialmente nos casos em que há um tempo de isque-

mia quente menor que 20 minutos, a idade do doador seja menor que 70 anos e que não haja hipertensão arterial sistêmica descontrolada, doença maligna (seguindo-se os mesmos critérios utilizados para doador falecido com morte encefálica), diabetes insulino-dependente complicada ou sepse.

Desde a padronização da técnica de captação de múltiplos órgãos por Starzl, várias modificações à técnica foram implementadas, com o intuito de minimizar os danos ao enxerto e sobrevida do receptor. Dentre essas modificações, observa-se uma celeuma de estudos que tentam demonstrar a superioridade dos resultados obtidos com determinadas soluções de preservação ou técnicas de perfusão dessas.

A maioria das equipes captadoras considera a perfusão das soluções de preservação pela veia porta mandatória para o sucesso do procedimento (EL-RASSI, 2005, p.772). As Diretrizes propostas pela ABTO (2003, p.85) corroboram essa idéia, sugerindo a perfusão da solução de Belzer (UW) tanto pela veia porta como pela artéria aorta, e, alternativamente a esse método, a infusão de 2 litros da solução de Eurocollins pela artéria aorta e de 1 litro a solução de Eurocollins e 1 litro de Belzer pela veia porta.

Atualmente observa-se vários trabalhos comparando as soluções de preservação existentes, com o intuito de chegar a um denominador comum: a solução com melhor resultado na sobrevida do enxerto e do receptor. Porém, em nosso meio, é necessário observar, além destes pontos já citados, o custo e disponibilidade das soluções, uma vez que o SUS ainda possui entraves burocráticos e baixo investimento. Garcia (2006, p.1236), do grupo de transplantação de Fortaleza, no período de dezembro de 2004 a setembro de 2005 captou 43 fígados e utilizou dois esquemas de preservação: I – 2 litros de Eurocollins na aorta e 2 litros de solução UW (um litro por perfusão *in situ* e o outro no *back-table*) na porta; II – 3 litros de Eurocollins na aorta e 1 litro de solução UW na porta; com tempo de isquemia fria semelhante (média de 7,45h). E demonstrou apenas que o INR do esquema II foi maior no 1º pós-operatório, e que no 7º dia pós-transplante os níveis de ALT, AST, INR e bilirrubinas não apresentaram diferenças significantes, chegando, então a um denominador de extrema importância: os dois esquemas têm resultados similares para TIF curtos e que se utilizando o esquema II têm-se uma economia de cerca de US\$ 800,00.

Mesmo com os impressionantes avanços no campo dos transplantes, ainda esbarra-se em uma importante complicação: a não-função primária do enxerto. Alguns autores afirmam que a qualidade do enxerto é bastante reduzida nos casos de TIF superior a 10 horas (KLAR, 1998, p.3685). E que, também, têm como contribuintes para seu surgimento a idade avançada (> 65 anos), sódio sérico acima de 170 mEq/L, esteatose hepática e longa permanência em centro de terapia intensiva (GARCIA, 2005, p.101).

Porém, observa-se que, mesmo sem que haja complicações cirúrgicas, imunológicas ou outras correlacionadas, a não-função primária do enxerto continua a ocorrer (CAVALLARI, 2003, p.814).

A solução de Eurocollins foi a primeira utilizada na prática clínica e foi padrão na Europa por aproximadamente 15 anos, e ainda hoje é utilizada, principalmente para a preservação do pulmão (SPIEGEL, 2001, p.275; MÜHLBACHER, 1999, p.2069). Porém, observou-se que o período de viabilidade do enxerto variava de 10-12 horas de isquemia fria (LAMA, 2002, p.54). O que foi expandido com a introdução da solução de Belzer (UW), padrão atualmente (LAMA, 2002, p.55; CAVALLARI, 2003, p.819; ABTO, 2003, p.85; SPIEGEL, 2001, p.284; D'AVILA, 2006, p.150).

Em estudo prospectivo, Garcia (2006, p.1237) observou que não houve diferença significativa entre a sobrevida do doador e do enxerto em grupos que utilizaram as soluções UW e Eurocollins, o que foi comprovado por Renard (1993, p. 710), utilizando tais soluções para preservação de enxertos hepáticos utilizados para transplantação pediátrica.

Bem como as soluções supracitadas, a solução de Celsior tem se mostrado bastante eficaz para preservação de enxerto hepático. Esta solução extracelular que, inicialmente, era usada somente para transplante cardíaco, obteve bons resultados em recentes estudos, quando comparada tanto à solução de Belzer quanto ao HTK (CAVALLARI, 2003, p.820; NARDO, 2005, p.524; NARDO, 2005, p.322). Esta última, que foi primeiramente comparada por Nardo (2005, p.322) com as soluções UW e Celsior, em estudo randomizado que analisou 20 enxertos preservados com cada uma das soluções de preservação, teve resultado bastante satisfatório, com sobrevivência precoce do enxerto e do paciente quase idêntica entre os grupos. Sendo que a sobrevida do enxerto e do paciente em 12 meses foi ligeiramente mais alta no

grupo que utilizou a solução Celsior do que comparado ao grupo HTK. E que o custo era equivalente entre as duas soluções.

Porém todos os trabalhos são unânimes quanto à necessidade de se realizar novas pesquisas utilizando a solução de Celsior, devido a pouca quantidade de estudos, principalmente ensaios clínicos e randomizados, para se obter uma melhor avaliação dos resultados obtidos (CAVALLARI, 2003, p.820; NARDO, 2005, p.524; NARDO, 2005, p.322).

No presente estudo observou-se que mesmo com uma grande variedade nos tipos de soluções de preservação utilizadas na artéria aorta, houve uma tendência à padronização de se utilizar a solução de Belzer para infusão pela veia porta, com 20 (86,95%) enxertos sendo preservados utilizando-se essa solução, isolada ou associada à outra. E não houve, dentre os 21 pacientes submetidos à transplantação, casos de não-função primária do enxerto, fato esse de acordo com a literatura, quando associa-se à perfusão da veia porta as soluções de preservação que hoje detêm os melhores resultados em descrições científicas.

Através da portaria nº 701/2005 publicada no Diário Oficial do Estado do Pará (PARÁ, 2005), este foi contemplado com o Serviço de transplante de Fígado, no entanto, até o determinado momento ainda não se realizou nenhum transplante hepático, bem como no restante da região Norte. A maioria dos centros transplantadores hepáticos concentra-se nas regiões Sul e Sudeste, apenas em São Paulo são 20 centros ativos, do total de 60 em todo o país, de acordo com Registro Brasileiro de Transplante do ano de 2006. Dos enxertos hepáticos captados pela Equipe do Serviço de Transplante de Fígado do Hospital Ophir Loyola, e oferecidos ao SNT, 60,87% foram para as equipes transplantadoras do Estado de São Paulo. A Distância deste Serviço aos Centros transplantadores é um fator agravante para o sucesso do processo Doação-Captação-Transplante de órgãos no Brasil. De acordo com Rodrigues (2005, p.66), devido a esta localização geográfica, muitas vezes, é desperdiçado o enxerto, devido ao aumento do tempo de isquemia fria. No Brasil, os problemas logísticos são responsáveis por cerca de 5 a 10% das causas de não-efetivação da doação (GARCIA, 2006, p.124).

6. CONCLUSÃO

Apesar da distância do Pará em relação aos centros transplantadores de outros Estados, este colaborou com a doação 23 enxertos hepáticos para transplante. Destes, não foi observado casos de não-função primária do enxerto, apesar do elevado tempo de isquemia fria (média de 13,19 horas) ao qual foram submetidos. Resultado que se deve à realização de procedimentos cirúrgicos fiéis a técnica de captação de múltiplos órgãos, associada a um adequado sincronismo com as equipes transplantadoras e à utilização de soluções de preservação que detêm os melhores resultados em estudos atualmente realizados, em âmbito mundial.

Portanto, apesar da grande variedade dos tipos de soluções de preservação e suas associações, não houve prejuízo no resultado final do processo, observando-se que não ocorreram casos de não-função primária do enxerto em fígados captados no Pará para serem transplantados em outros Estados da União.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALADAG, M. et al. Compatible ABO mismatch and liver transplantation: a single center's experience. **Exp Clin Transplant**, v.4, n.1, p.467-469, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Registro Brasileiro de Transplantes**. Ano XII, nº2, jan-dez, 2006.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **I Reunião de Diretrizes Básicas para Captação e Retirada de Múltiplos Órgãos e Tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. Campos do Jordão. Ipsis. 2003. p.15-133.

BRADLEY, J.A., HAMILTON, D.N.H. Organ Transplantation: an Historical Perspective. In: HAKIM, N.S., DANOVITCH, G.M. **Transplantation Surgery**, Grã-Bretanha: Springer-Verlag, 2001. p.1-21.

BRITISH TRANSPLANTATION SOCIETY. **Guidelines relating to solid organ transplants from non-heart beating donors**. Londres. Triangle Three. 2004. p.7.

CAVALLARI, A. et al. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in Liver Transplantation. **Transplantation**. v.9, n.8, p.814-21, ago. 2003

D'AVILA, D.O., GULLO NETO, S. Preservação de Órgãos. In: GARCIA, V.D. et al. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2.ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.141-157.

EL-RASSI, Z. et al. The outcome of 400 consecutive liver grafts using the aortic perfusion-only technique. **Transpl. Int**, v.17, p.772-778, fev. 2005.

FONDEVILA, C., GHOBRIAL, R.M. Donor selection and management. In: BUSSUTIL, R.W., KLINTMALM, G.K. **Transplantation of the liver**. 2ª ed. Elsevier Saunders. 2005. p.515-528.

FUKUMORI, T. et al. Why Is a Liver With Steatosis Susceptible to Cold Ischemic Injury? **Transplant Proc**, v.31, p.548–549, 1999.

GARCIA, J.H.P. et al. Transplante de fígado: Resultados iniciais. **Rev. Col. Bras. Cir.** v.32, n.2, p. 100-103, mar-abr. 2005.

GARCIA, J.H.P. et al. Evaluation of hepatic function after orthotopic liver transplantation: A comparative study using Belzer and Collins solutions. **Transplant Proc**, v.38, p. 1236-1237, 2006.

GARCIA, V.D. et al. História dos transplantes. In: GARCIA, V.D. et al. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2.ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p.03-18.

GARCIA, V.D., ALMEIDA, T.A.M., PINTO, J.B.T. Processo de doação – Transplante. In: GARCIA, V.D. et al. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2.ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p. 115-127.

GARCIA, V.D., PESTANA, J.O.M., IANHEZ, L.E. História dos transplantes no Brasil. In: GARCIA, V.D. et al. **Transplante de órgãos e tecidos**. 2.ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. p. 27-42.

HARRIS, W.M. Alexis Carrel (1983 – 1984) e o líquido de Dakin. **Rev Par Med**, v.19, n.3, p.69-70, jul-set. 2005.

KALLÁS IE, KALLÁS AC, CALLAS E. **Anastomoses arteriais: passado, presente e futuro**. Acta Cir Bras, v.14, n.4, 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/acb>>. Acesso em : 19 ago 2007.

KLAR, E. et al. Definition of maximum cold ischemia time without reduction of graft quality in clinical liver transplantation. **Transplant Proc**, v.30, p.3683–3685, 1998.

LAMA, C. et al. Comparative study of Celsior and Belzer solutions for hepatic graft preservation: preliminary results. **Transplant Proc**, v.34, p.54-55, 2002.

LEGER, L. et al. Transplantation hétérotopique d'un foie de babouin a l'homme. **Presse Med**, v.78, n.9, p.429-30, fev. 1970.

MACHADO, M.C.C. et al. Transplante homotópico de fígado. Estudo experimental. **Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo**, v.24, p.247-254, 1969.

MIES, S. Transplante de fígado. **Rev Ass Med Brasil**, v.44, n.2, p.127-34, 1998.

MÜHLBACHER, F., LANGER, F., MITTERMAYER, C. Preservation solutions for transplantation. **Transplant Proc**. v.31, p.2069-70, 1999.

NARDO, B. et al. Comparison of Celsior and University of Wisconsin solutions in cold preservation of liver from octogenarian donors. **Transplant Proc**, v.36, p.523-524, 2004.

NARDO, B. et al. Preliminary results of a clinical randomized study comparing Celsior and HTK solutions in liver preservation for transplantation. **Transplant Proc**, v.37, p.320-322, 2005.

NARDO, B. et al. Randomized clinical study comparing UW and Celsior solution in liver preservation for transplantation: Preliminary results. **Transplant Proc**. v.33, p.870-872, 2001.

NISSEN, N.N., COLQUHOUN, S.D. Graft failure: etiology, recognition and treatment. In: BUSSUTIL, R.W., KLINTMALM, G.K. **Transplantation of the liver**. 2^a ed. Elsevier Saunders. 2005. p.915-928.

OLIVEIRA, D.M.S., DRACHLER, M.L., OLIVEIRA, L.S. Fatores de risco para a falência do transplante ortotópico de fígado no Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.23, n.1, p.187-195, jan. 2007.

OSTINI, F.M. et al. O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. **Medicina, Ribeirão Preto**, v.31, p.400-411, jul-set. 1998.

PARÁ. **Portaria nº 701 de 02 de dezembro de 2005.** Dispõe sobre a criação do Serviço de Transplante de fígado. Diário Oficial do Estado do Pará. Disponível em: <http://www.ioepa.com.br/novo/includes/mostraMateria.asp?ID_materia=49865&ID_tipo=21> Acesso: 19 Mar 2006.

PERALTA, C., et al. Liver ischemic preconditioning: A new strategy for the prevention of ischemia-reperfusion injury. **Transplant Proc**, v.35, p.1800–1802, 2003.

PEREIRA JÚNIOR, G.A., et al. O papel da unidade de terapia intensiva no manejo do trauma. **Medicina, Ribeirão Preto**, v.32, p.419-437, out-dez. 1999.

POKORNY, H., et al. Preservation of the Liver: Is it Possible to Extend the Time of Storage? **Transplant Proc**, v.31, p.2074–2076, 1999.

POUYET, M., BERARD, Ph. Deux cas de transplantation hétérotopique vraie de foie de babouin, au cours d'hépatites aiguës malignes. **Lyon Chir**, v.67, n.4, p.288-291, 1971.

RAIA, S., NERY, J.R., MIES, S.. Liver transplantation from living donors. **Lancet**, v.2, p.497, 1989.

REICH, D.J., MANZARBEITIA, C.Y. Non-heart-beating Donor Liver Transplantation. In: BUSSUTIL, R.W., KLINTMALM, G.K. **Transplantation of the liver**. 2ª ed. Elsevier Saunders. 2005. p.529-543.

RENARD, T.H., et al. University of Wisconsin preservation solution compared with Euro collins preservation solution in pediatric liver transplantation. **J Pediatr Surg**, v.28, n.5, p.707-711, mai. 1993.

RENTZ, J.F., et al. Split-liver transplantation: A review. **American J Transplant**, v.3, p.1323-1335, 2003.

RODRIGUES, A.L.S., et al. Logística da captação múltipla de órgãos à distância – relato de caso. **Rev Par Med**, v.19, n.3, p.63-67, jul-set, 2005.

RUSSO, M.W., BROWN JR, R.S. Adult living donor liver transplantation. **American J Transplant**, v.4, p.458-65, 2004.

SKOGSBERG, U., et al. Successful ABO-incompatible liver transplantation using A2 donors. **Transplant Proc**, v.38, n.8, p.2667-70, 2006. (abstract)

SPIEGEL, H.U., PALMES, D. Organ Preservation. In: HAKIM, N.S., DANOVIATCH, G.M. **Transplantation Surgery**, Grã-Bretanha: Springer-Verlag, 2001. p.265-294.

STARZL, T.E, et al. Baboon-to-human liver transplantation. **The Lancet**, v.341, p.65-71, jan. 1993.

STARZL, T.E., et al. History of liver and multivisceral transplantation. In: BUSSUTIL, R.W., KLINTMALM, G.K. **Transplantation of the liver**. 2^a ed. Elsevier Saunders. 2005. p.03-22.

STRASBERG, S.M., SELZNER, N., CLAVIEN, P.A. Principles of liver preservation. In: BUSSUTIL, R.W., KLINTMALM, G.K. **Transplantation of the liver**. 2^a ed. Elsevier Saunders. 2005. p.561-573

TORRAS, J., CRUZADO, J.M., GRINYO, J.M. Ischemia and reperfusion injury in transplantation. **Transplant Proc**, v. 31, p. 2217–8, 1999.

UNITED NETWORK OF ORGAN SHARING. Disponível em: <<http://www.unos.org/>>. Acesso em: 04 Abr 2006.

VENKATACHALAM, M.A. Patologia celular I: lesão e morte da célula. In: COTRAN, R.S., KUMAR, V., COLLINS, T. **Robbins: Patologia estrutural e funcional**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000. p.1-26.

WHITE, S.A., PRASAD, K.R. Liver Transplantation from Non-Heart-Beating Donor. **BMJ**, v.332, p.376-377, 2006.

YAMADA, Y., et al. Successful liver transplantation across the ABO incompatibility barrier in 6 cases of biliary atresia. **J Pediatr Surg**, v. 41, n.12, p. 1976-9, 2006. (abstract)

YUXIN, C. et al. Perfusion and cold injury play an important role in liver preservation. **Transplant Proc**, v.30, p.3688-91, 1998.

APÊNDICE A

PROTOCOLO DADOS DO DOADOR

DOADOR: _____
DOCUMENTO: _____ **SEXO:** (M) (F) **REGISTRO:** _____
DIAGNÓSTICO DA ME: _____
ENDEREÇO: _____
DATA DE NASC: ____ / ____ / ____ **IDADE:** ____ **PESO:** ____ **Kg** **ALTURA:** ____ **m** **GRUPO SANGÜÍNEO:** _____
PAI: _____
MÃE: _____
RESPONSÁVEL PELA DOAÇÃO: _____
PARENTESCO: _____ **DOCUMENTO:** _____
HOSPITAL DE ORIGEM: _____

EXAMES LABORATORIAIS:

HEMOGRAMA					BIOQUIMICA				GASOMETRIA		
Hemácias		Leucócitos		Ret		Glicose		B.T.		pH	
Hb		Basófilos		TP		Creatinina		B.D.		pO ₂	
Ht		Eosinófilos		INR		Uréia		B.I.		pCO ₂	
VCM		Mielócitos		Atividade		Na ⁺		TGO		HCO ₃	
HCM		Metamielócitos		TTPA		K ⁺		TGP		Sat	
CHCM		Bastões		Test		Ca ⁺⁺		Lipase		BE	
RDW		Segmentados		Relação		P. Total		Amilase		BB	
Plaquetas		Linfócitos		T.S		Albumina		CPK		FIO ₂	
		Monocitos		T.C		Globulina		CK-MB			
						F.A.		DHL			
						GGT					

SOROLOGIA

TOXOPLASMOSE – IgG – / IgM –

CITOMEGALOVIRUS – IgG – / IgM –

ANTICORPOS - Doença de Chagas, Anti HBc, Anti HCV, 's' Hepatite B, Anti HIV 1/2, HTLV I/II, Sífilis VDRL Quantitativo –

DADOS DA CAPTAÇÃO

UTI: _____ **MEDICO INTENSIVISTA:** _____ **DATA:** ____ / ____ / ____ **HORA:** _____
PERMANÊNCIA NA UTI: _____ **VENTILAÇÃO MECÂNICA:** (S) (N) – tempo: _____
DIURESE: _____ **PAM:** _____ **P.C.R. (S) (N) – qts:** _____
CLAMPEAMENTO: _____ **SOLUÇÕES DE PRESERVAÇÃO - AORTA:** _____ **PORTA:** _____

DROGA VASOATIVA	DOSAGEM	DATA/HORA	TEMPO
() DOPAMINA			
() NORADRENALINA			
() DOBUTAMINA			

INFECÇÃO (S) (N)

CIRURGIA

Início:

Termino:

Cirurgião:

PROTOCOLO BASEADO NA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS – ABTO, DE MARÇO DE 2003.

Adaptado pelos acadêmicos Antonio João de Oliveira Santos Junior e Reuber Viana de Aguiar sob orientação dos doutores Paulo Cardoso Soares e André Luiz Santos Rodrigues.

ANEXO A



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

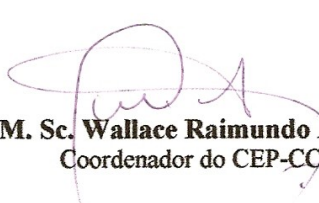
Ao: Prof. Dr. Paulo Roberto Alves de Amorim

Carta: 034/06 CEP-CCS/UFPA.

Belém, 24 de maio de 2006.

Senhor Pesquisador, temos a satisfação de informar que seu projeto de pesquisa: “Estudo da Influência das Soluções de Preservação e do Tempo de Isquemia Fria na Não-função Primária do Enxerto em Fígados Captados no Pará” sob o protocolo nº: 043/06 CEP-CCS/UFPA, foi apreciado e aprovado na reunião do dia 24 de maio de 2006. Você tem como compromisso a entrega do relatório até o dia 30 de Dezembro de 2006 no CEP-CCS/UFPA situado no Campus universitário do Guamá no Complexo de sala de aula do CCS – sala 13 (Altos), (em frente ao estacionamento do Curso de Odontologia).

Atenciosamente,


Prof. M. Sc. Wallace Raimundo Araújo dos Santos
Coordenador do CEP-CCS/UFPA

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-CCS/UFPA) - Complexo de Sala de Aula/ CCS – Sala 14 - Campus Universitário, nº 01, Guamá – CEP: 66075-110 - Belém-Pará. Tel./Fax. 3201-8028 E-mail: cepccs@ufpa.br