



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

Luane Cristine Batista Cunha

**DESCRIÇÃO DE TÉCNICA OPERATÓRIA E ANÁLISE IMEDIATA DO
ENXERTO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PORCOS**

**Belém
2009**

Luane Cristine Batista Cunha

**DESCRIÇÃO DE TÉCNICA OPERATÓRIA E ANÁLISE IMEDIATA DO
ENXERTO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PORCOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Pará, como pré-requisito para a obtenção do grau em Medicina, sob orientação do Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito.

Belém

2009

LUANE CRISTINE BATISTA CUNHA

Descrição de técnica operatória e análise imediata do enxerto pós-transplante hepático em porcos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito

Prof. Dr. Paulo Roberto Alves de Amorim

Dr. Rodrigo Bona Manesky

Aprovado em: ___ / ___ / ___

Conceito: _____

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que sempre me guiou em todos os momentos;

Aos meus pais, Liliane e Astolfo, pelo amor e dedicação incondicional, por sempre me encorajarem e apostarem em mim, por serem meu exemplo, minha força e meu refúgio nos momentos mais difíceis, por sempre me incentivarem com palavras positivas, tornando sempre muito agradável o retorno para casa ao final de longas horas de transplante.

Ao meu irmão Astolfo Junior, pelo seu carinho, pelas conversas diárias, pela presença constante na minha vida e pela certeza de que tudo daria certo;

Ao meu namorado, Diogo, pelo carinho, apoio, paciência nos momentos de intolerância e compreensão nos momentos de ausência e pela contribuição inestimável a esse trabalho;

Aos meus avôs pelo carinho e participação em todos os momentos da minha vida;

Às minhas amigas, confidentes e companheiras, que dividiram as mesmas angústias e medos deste momento, pessoas especiais que sempre me deram palavras de ânimo e torceram por mim.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. MARCUS VINICIUS HENRIQUES BRITO, pela valiosa orientação e esclarecimentos durante a realização deste trabalho, pelas sugestões sempre pertinentes, pela disponibilização sempre feita, pela paciência e pelo conhecimento compartilhado. O resultado deste trabalho árduo não seria o mesmo sem sua preciosa colaboração

A Dra. MARIALVA TEREZA FERREIRA DE ARAÚJO, pela valiosa colaboração em relação à análise histológica deste trabalho, por ter em tão pouco tempo dividido seu grande conhecimento comigo, contribuindo sobremaneira nesta fase final da minha formação acadêmica.

Ao DIOGO LOPES DE CARVALHO, pelo imensurável auxílio na produção deste trabalho, contribuindo com a ilustração deste, pelo companheirismo e pela imensa compreensão nos momentos de ausência.

Aos estagiários do LCE UEPA, com os quais dividi longas e estafantes horas de muito trabalho, recompensadas pelo grande conhecimento compartilhado. Obrigada pelo grande auxílio no desenvolvimento deste projeto, sem o qual o mesmo não seria possível.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

"Transplante é muito mais do que uma simples cirurgia. É um procedimento que envolve a mais profunda conexão entre seres humanos."

James F. Burdick

RESUMO

Atualmente o transplante é tratamento eficaz nas hepatopatias crônicas, e apresenta índice de sobrevivência global aos 3 anos ao redor de 80%. Para capacitar e preparar adequadamente os profissionais que irão se dedicar à execução desta forma de tratamento cirúrgico existe a necessidade de se criar centros específicos de treinamento a fim de executar trabalhos e projetos experimentais em animais que permitam proporcionar um melhor conhecimento de anatomia comparativa e, assim, capacitar o cirurgião geral para realização da captação e enxerto de transplantes. Deste modo, este trabalho objetiva descrever modificação de técnica operatória de transplante hepático em porcos, assim como avaliar o período pós-operatório imediato no modelo animal, avaliar através de histopatologia o pós-transplante em comparação com análise pré-transplante e avaliar a ocorrência de complicações trans operatórias e no pós-operatório imediato. Foram utilizados para estudo da técnica de transplante hepático, 14 porcos fêmeas espécie *Sus domesticus*, com massa corporal entre 5 e 8 Kg. Sendo o procedimento dividido em procedimento cirúrgico de captação, “*back-table*” e enxerto. Após 30 minutos do término da última anastomose realizou-se biópsia hepática e controle clínico de todos os animais submetidos ao transplante. Após a coleta do material histológico foi submetido a eutanásia. Pode-se concluir que a presente técnica descrita mostrou-se viável e eficaz. Suas principais modificações foram a adoção de um sentido horário, a realização de pontos de ancoragem no “*back-table*”, o preparo da boca anastomótica e a técnica de anastomose da veia cava superior. As principais alterações histológicas encontradas foram congestão vascular e esteatose. Quanto à ocorrência de complicações trans operatórias podemos citar: dificuldade de intubação oro-traqueal, hemorragias intra operatórias, instabilidade hemodinâmica e respiratória e complicações anestésicas. No pós-operatório imediato observamos como complicações mais freqüentes: instabilidade hemodinâmica e pequenos sangramentos anastomóticos.

Palavras-chave: Transplante; enxerto; fígado; porco; histologia.

ABSTRACT

Transplantation is an efficient treatment for chronic liver diseases nowadays. It has global survival around 80% in three years. With the aim of correctly instruct and prepare people who will execute this surgical treatment form, it is important to create specific training centers to make experimental projects with animals, allowing good knowledge of comparative anatomy and preparing surgeons to liver harvesting and transplantation. So, the objective of this study is to make a description of a change in liver transplantation technique in pigs, as well as to evaluate the post-surgical immediate period in the animal model, compare the pre-transplantation and post-transplantation histopathological findings and evaluate the occurrence of trans-surgical and immediate post-surgical complications. For the study of liver transplantation technique, it was used ten female pigs of *Sus domesticus* specie with body weight between five and eight kilograms. The procedure was separated in harvesting, back-table and transplantation. After thirty minutes of the last anastomosis, it was taken the liver biopsy and the clinical control of all animals submitted to the surgery. After histological and biochemical material was taken, euthanasia was induced. It can be concluded that this technique is viable and efficient. The main modifications were the using of a clockwise sense, the making of anchor points at the "back-table", the preparing of the anastomotic mouth and the superior caval vein anastomosis technique. The main histological alterations found were vascular congestion and estasis. About the occurrence of trans-operative complications we can cite: difficulty in orotracheal intubation, intra-operative bleeding, hemodynamic and respiratory instability and anesthesical complications. In the immediate post-surgical we observed as most frequently complications: hemodynamic instability and small anastomotic bleedings.

Keywords: Transplantation; graft; liver; pig; histology

SUMÁRIO

1 -	INTRODUÇÃO	15
1.1-	OBJETIVOS	17
2 -	REVISÃO DA LITERATURA	19
3 -	MATERIAL E MÉTODO	49
4 -	RESULTADOS	73
5 -	DISCUSSÃO	90
6 -	CONCLUSÃO	118
	REFERÊNCIAS	119
	NORMAS ADOTADAS	127
	APÊNDICE A	128
	ANEXO A	134

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig. 1	Posicionamento das bacias de aço inox, gelo e soro fisiológico.	53
Fig. 2	Esquema dos tempos operatórios no animal doador.	55
Fig. 3	Visão anatômica caudal e cranial hepática suína.	56
Fig. 4	Cateterização e ligaduras vasculares no animal doador.	57
Fig. 5	Esquema do enxerto pós-ressecção.	59
Fig. 6	Chuleio diafragmático.	61
Fig. 7	Preparo da veia cava no “ <i>back-table</i> ”.	61
Fig. 8	Visão do enxerto ao final do “ <i>back-table</i> ”.	62
Fig. 9	Clampeamento das veias cava e porta e artéria hepática e confecção das falsas ligaduras das veias frênicas, para a exérese do fígado no animal receptor.	64
Fig. 10	Preparo da “boca” anastomótica da veia cava supra-hepática do receptor (sutura diafragmática).	66
Fig. 11	Esquema da anastomose dos vasos.	67
Fig.12	Passagem de um dos fios por trás da anastomose.	67
Fig.13	Encontro dos chuleios no ponto mais anterior das anastomoses.	68

Fig. 14	Esquema da anastomose da veia cava supra-hepática do animal receptor.	69
Fig. 15	Tempos cirúrgicos dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	73
Fig. 16	Tempos cirúrgicos da confecção das anastomoses nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	76
Fig.17	Complicações das cirurgias dos animais doadores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	77
Fig.18	Complicações das cirurgias dos animais receptores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	78
Fig.19	Congestão vascular observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	80
Fig.20	Edema observado nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	81
Fig. 21	Esteatose observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	82
Fig. 22	Hemorragia observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	83
Fig. 23	Necrose lítica observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	84
Fig.24	Necrose lítica observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	85
Fig.25	Pigmentos de hemossiderina observados nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	86
Fig. 26	Microscopia óptica do fígado pré-transplante em pequeno aumento coloração HE.	87

Fig. 27	Microscopia óptica do fígado pré-transplante em grande aumento coloração HE.	87
Fig. 28	Microscopia óptica do fígado pré-transplante em pequeno aumento coloração Tricômica de Gomori.	87
Fig.29	Microscopia óptica do fígado pré-transplante em grande aumento coloração Tricômica de Gomori.	87
Fig.30	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando congestão vascular, coloração HE.	87
Fig. 31	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando congestão vascular, coloração Tricômica de Gomori.	87
Fig. 32	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando esteatose e congestão vascular, coloração HE.	88
Fig. 33	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando esteatose, coloração Tricômica de Gomori.	88
Fig.34	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando edema no espaço porta, coloração Tricômica de Gomori.	88
Fig.35	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando pigmentos de hemossiderina, coloração Perls.	88
Fig.36	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando área de hemorragia e necrose, coloração HE.	89
Fig.37	Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando área de hemorragia e necrose, coloração Tricômica de Gomori.	89

- Fig.38 Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando infiltrado celular, coloração HE. 89
- Fig.39 Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando infiltrado celular, coloração Tricômica de Gomori. 89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tempos das etapas operatórias dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	73
Tabela 2	Tempos cirúrgicos da cirurgia dos animais doadores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	74
Tabela 3	Tempos cirúrgicos da cirurgia dos animais receptores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	75
Tabela 4	Tempos cirúrgicos da confecção das anastomoses nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	76
Tabela 5	Complicações das cirurgias dos animais doadores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	77
Tabela 6	Complicações das cirurgias dos animais receptores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	78
Tabela 7	Análise histológica das biópsias pós-transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	79
Tabela 8	Congestão vascular observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	80
Tabela 9	Edema observado nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	81
Tabela 10	Esteatose observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	82
Tabela 11	Hemorragia observada nas lâminas histológicas dos	83

transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 12	Necrose lítica observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	84
Tabela 13	Infiltrado celular observado nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	85
Tabela 14	Pigmentos de hemossiderina observados nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.	86

1. INTRODUÇÃO

Transplante hepático é a cirurgia que consiste na retirada do fígado doente de uma pessoa que sofre de doença hepática crônica ou aguda para colocar, no mesmo lugar, um fígado sadio doado por alguém com morte encefálica, ou parte do fígado de um doador vivo (ABTO, 2008).

Atualmente é tratamento eficaz nas hepatopatias crônicas, e apresenta índice de sobrevivência global em três anos ao redor de 80%. É, portanto, uma alternativa de tratamento indicado nos casos terminais, onde a mortalidade com tratamentos conservadores pode atingir até 70% ao final de 12 meses (CASTRO-E-SILVA-JR et al, 2002).

A indicação do transplante hepático está reservada aos portadores de insuficiência hepática crônica terminal que têm expectativa de vida inferior a 20% ao final de 12 meses, se não forem transplantados e naqueles cuja progressão da doença hepática resulte em mortalidade que exceda aquela decorrente do próprio transplante (CASTRO-E-SILVA-JR et al, 2002).

Segundo dados da ABTO após um ano do transplante de fígado, a sobrevivência do paciente passou de cerca de 30% nos anos 70 para 85% a 90% no final da década de 80. Em 1999, a sobrevivência era de 87,5% após um ano de transplante e de 73,9% após cinco anos (ABTO, 2008).

A desproporção crescente do número de pacientes em lista *versus* o número de transplantes é um fato inquestionável, em que, dentre os fatores limitantes, estão a não notificação de pacientes com diagnóstico de morte encefálica às Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos, apesar de sua obrigatoriedade prevista em lei, a falta de política de educação continuada aos profissionais da

saúde quanto ao processo de doação-transplante e todos os desdobramentos decorrentes do não conhecimento desse processo, além da recusa familiar (ABTO, 2003).

O Brasil possui 555 estabelecimentos autorizados a realizar transplante de órgãos e tecidos, distribuídos em 23 estados da federação. Sendo que apenas 14 deles realizam transplante hepático (ABTO, 2008).

Do ano de 1997 a 2006 foram realizados 2.324 transplantes de fígado com doador cadáver no Estado de São Paulo e somente neste Estado há 3.550 pessoas na lista de espera para transplante com doador cadáver, sendo que a taxa de mortalidade na lista de espera gira em torno de 20,74%, totalizando 849 óbitos no período de 01/01/2006 a 31/12/2006 (SESP, 2008).

O número de pacientes nas filas de transplantes cresce a cada ano no Brasil. A cada mês 1100 pacientes saem da lista de espera porque conseguem um doador, enquanto entram 2300 novos candidatos. O que tem como consequência 63000 pessoas aguardando algum tipo de transplante em todo o país (ABTO, 2008).

A região Norte responde por apenas 1,44% dos transplantes do país, tendo atualmente apenas cinco Centros de Transplante autorizados pelo Sistema Nacional de Transplantes, os quais realizam enxertos de córnea, rins e coração (ABTO, 2008).

O hospital Ophir Loyola, em Belém, tem desde 2007 o serviço de captação de fígado e aguarda a autorização para a realização do enxerto (PARÁ, 2005).

Em função da complexidade técnica envolvida no transplante hepático, o treinamento das equipes anestésico-cirúrgicas através de cirurgias experimentais em animais tem sido considerado passo fundamental antes de sua aplicação clínica (TORRES et al., 2005).

Os objetivos de um programa de transplante hepático experimental têm sido treinar uma equipe especializada nos aspectos técnicos que este procedimento necessita, bem como a realização de pesquisas experimentais ligadas ao transplante (TORRES et al., 2005).

A escassez de trabalhos descrevendo a técnica de transplante hepático em suínos e análise da configuração anatômica justifica a realização desta pesquisa, que objetiva descrever a técnica operatória assim como analisar a estrutura histológica imediata do enxerto pós-transplante hepático em porcos, bem como as modificações orgânicas e complicações imediatas subseqüentes à cirurgia, a fim de colaborar com o treinamento e aperfeiçoamento da técnica visando ampliar o conhecimento anatômico e a experiência, diminuindo assim a incidência de complicações operatórias.

1.1. OBJETIVO(S)

1.1.1 Objetivo geral: Descrever modificação de técnica operatória de transplante hepático em porcos.

1.1.2 Objetivos específicos:

- Avaliar alterações histopatológicas após o transplante em comparação com biópsias pré-transplante.

- Avaliar a ocorrência de complicações transoperatórias e no pós-operatório imediato.

- Avaliar o período pós-operatório imediato no modelo animal.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO

Desde as civilizações mais antigas, o homem já imaginava modificações na morfologia e estrutura de seu corpo. “Garantir a vida de um ser humano pela substituição de um de seus órgãos, insuficiente, por outro sadio, extraído de outro indivíduo, representa o maior avanço da ciência médica com grande repercussão no conhecimento do universo biológico. Assim, abre-se um novo capítulo na história do homem, a do homem quimera, homo novo, em que se modifica a sua estrutura original para fazê-lo tolerar um órgão que lhe é estranho” (Mies et al,2001).

O termo quimerismo, adotado para indicar a convivência, em um ser vivo, de suas células com aquelas de outro geneticamente diferente deve-se à Quimera, monstro da mitologia greco-romana que possui corpo de cabra, cauda de serpente e duas cabeças: uma de leão e outra de cabra. Ao deus greco-romano sucedeu a era cristã. Mitos e lendas deixaram o lugar para os milagres, continuando presente a idéia do transplante (PESTANA, 2008).

O cristianismo credita aos santos Cosme e Damião a realização do primeiro transplante, no qual esses dois santos teriam implantado 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).

A primeira sutura vascular, de que se tem notícia, foi realizada por Hallowell em 1759, que por sugestão de Lambert, fechou uma pequena abertura da artéria braquial com sucesso. Este último, sem avaliar a importância do fato descrito, escreveu:..."*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". Iniciou-se assim uma era na qual já se vislumbrava a possibilidade de se anastomosar vasos, passo fundamental ao desenvolvimento dos transplantes (SHUMACKER, 1969).

Em 1912, Carrel foi agraciado com o premio Nobel de medicina e fisiologia, em reconhecimento aos seus trabalhos sobre suturas vasculares e transplantes de vasos e órgãos. Suas recomendações para as suturas vasculares são ainda válidas em nossos dias, tais como o manuseio delicado dos tecidos, a proteção do ressecamento dos vasos com soro fisiológico e a necessidade de se utilizar fios delicados e instrumental adequado para garantir um bom resultado (KALLÁS, 1999).

Ele desenvolveu a técnica da anastomose vascular fundamentada na colocação de três pontos eqüidistantes para aproximação das bordas a serem anastomosadas, de modo a transformar a circunferência dos vasos em um triângulo, cujos lados são suturados com chuleio simples facilitando as manobras e tornando-as mais rápidas e seguras. Ele se preocupou com a idéia da substituição dos órgãos enfermos, ou danificados pelo trauma, por similares sãos através dos transplantes. Tal possibilidade, entretanto, esbarrava-se nas dificuldades técnicas para a realização das anastomoses vasculares, a fim de viabilizar a perfusão do eventual órgão transplantado (KALLÁS, 1999).

Trabalhando exclusivamente com animais, com seu colaborador Guthrie, obteve brilhantes resultados no transplante de vasos sanguíneos, órgãos e membros e identificou as principais causas de complicações das anastomoses vasculares e como evitá-las (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). Medawar dedicava-se ao estudo dos linfócitos tentando evitar a rejeição de

transplantes. Devido suas pesquisas nesse campo o renomado pesquisador brasileiro, mais tarde naturalizado inglês, conquistou em 1960 o prêmio Nobel de Medicina, repartindo-o com o Professor Mac Farlane Burnet, da Universidade de Melbourne na Austrália (LACAZ, 1982).

Os primeiros experimentos em transplante ortotópico de fígado, que consiste na ablação do órgão doente e na implantação no seu lugar do enxerto doado, foram realizados em Los Angeles pelo Dr. Jack Cannon, em 1956 (MARRONI, 2003).

As experiências sistemáticas com transplantes de fígado em cães ocorreram independentes, em Boston e em Chicago, respectivamente em julho e agosto de 1958, e continuaram por mais de quatro anos com transplantes em suínos (MARRONI, 2003).

O primeiro transplante ortotópico de fígado em humanos foi realizado por Thomas E. Starzl, em 1º de março de 1963, na Universidade de Colorado, Denver, EUA. Nesta ocasião, um garoto de três anos de idade, portador de atresia biliar, recebeu o fígado de outra criança que havia falecido durante uma cirurgia cardíaca. Entretanto o receptor foi a óbito devido à coagulopatia no intraoperatório (BRADLEY, 2001).

A este se seguiram outros quatro transplantes nos sete meses subseqüentes, todos sem sucesso. Em setembro de 1963 e em janeiro de 1964, outras tentativas de transplantes em humanos foram realizadas, em Boston e em Paris, respectivamente, também sem sucesso (MARRONI, 2003).

A continuidade do trabalho de Starzl e colaboradores, mesmo com os insucessos iniciais dos três centros acima mencionados, proporcionou um 6º e um 7º transplantes, igualmente mal sucedidos, em outubro de 1966 e em maio de 1967.

Até que, neste mesmo ano, em 23 de julho de 1967 ocorreu o primeiro transplante ortotópico de fígado bem sucedido em humanos, numa criança de um ano e meio de idade que teve sobrevida de treze meses, morrendo em consequência de metástases de carcinoma hepatocelular pelo qual fora transplantada (MARRONI, 2003).

No Brasil, os primeiros transplantes de fígado também ocorreram em meados da década de 60 e, igualmente às outras equipes no mundo, sofreu um recesso de cerca de 15 anos. O primeiro transplante aconteceu dia 5 de agosto de 1968, realizado pela equipe do professor Marcel Cerqueira César machado, no HC-FMUSP, em um paciente de 52 anos, portador de hepatocarcinoma que recebeu o enxerto de um doador de 30 anos, vítima de trauma cranioencefálico. O receptor apresentou boa evolução inicial, seguida por oligúria, sangramento digestivo e óbito no 8º dia pós-transplante, com infiltrado e necrose celular hepática maciça (GARCIA, 2003).

O segundo transplante ocorreu em 1969, no qual o receptor tinha 41 anos de idade, portador de volumoso tumor hepático. O paciente nunca recuperou a consciência, indo a óbito no 18º dia pós-transplante, sem sinais de rejeição hepática (GARCIA, 2003).

Os trabalhos experimentais que precederam o primeiro transplante bem-sucedido e as observações laboratoriais posteriores mostraram a importância da compreensão de uma adequada preservação de órgãos durante as fases de retirada e implante, da melhoria das técnicas cirúrgicas, com a utilização de derivações vasculares venosas que drenassem os leitos esplâncnico e venoso na fase anepática, e da resolução das dificuldades técnicas de reconstrução biliar e vascular para o sucesso do procedimento viabilizando o sucesso deste (MARRONI, 2003).

Assim como a definição legal de morte cerebral, em 1968, foi um dos marcos mais significativos na história dos transplantes, pois permitiu que órgãos retirados sob condições intoleráveis de isquemia quente pudessem se transformar em enxertos de melhor qualidade (MARRONI, 2003).

A introdução da azatioprina na década de 70 foi outro marco importante na história dos transplantes, mas foi o uso da ciclosporina A como medicamento adicional no controle da rejeição no final da década de 70, que possibilitou uma melhora progressiva na sobrevida de doentes submetidos ao transplante, o que trouxe uma significativa melhora na sobrevida e qualidade de vida dos transplantados e foi considerado um marco divisor, entre a era pré e a era pós-ciclosporina nos transplantes hepáticos (MARRONI, 2003).

O desenvolvimento de soluções de conservação de órgãos iniciou-se a partir da década de 60, com os trabalhos pioneiros de Belzer em transplante renal. Estas pesquisas abriram portas para o aperfeiçoamento de novas soluções de conservação (Collins) nas décadas seguintes até que, no final da década de 80, o grupo da Universidade de Wisconsin padronizou uma nova e revolucionária solução. Esta continha inibidores da tumefação celular, tampões eficientes e nutrientes que propiciaram um expressivo aumento no tempo de preservação do fígado (CASTRO-E-SILVA-JR et al, 2002).

A solução ficou conhecida como “Universidade de Wisconsin” e atualmente é a solução mais utilizada na conservação de fígados para transplante. O advento desta nova solução propiciou a realização do transplante de modo eletivo e possibilitou o transporte de órgãos a outros centros, viabilizando e melhorando a distribuição dos destes para os diversos centros transplantadores, tornando possível a captação de órgãos a longa distância (CASTRO-E-SILVA-JR et al, 2002).

O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos organizou uma conferência de consenso e desenvolvimento do transplante hepático em 1983, onde foi reconhecida a validade terapêutica do transplante hepático, que deixava de ser experimental para tornar-se uma alternativa de tratamento (MARRONI, 2003).

O avanço nas técnicas cirúrgicas e na preservação de órgãos foi seguido por um conhecimento mais aprofundado da imunologia e da utilização de fármacos imunossupressores que permitiram, também melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos transplantados. As drogas mais utilizadas são a azatioprina, glicocorticóides, soros antilinfocitários, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil e rapamicina (DAVIES, 1994).

Buscando-se uma alternativa para escassez de enxertos para transplante hepático, em 1988, Raia e colaboradores realizaram o primeiro transplante hepático com doador vivo do mundo. Uma menina de 4 anos de idade, apresentando atresia biliar, recebeu os segmentos hepáticos II e III de sua mãe. A doadora não apresentou nenhuma complicação e recebeu alta no 4º dia de pós-operatório. A criança recuperou-se bem no início, mas apresentou hemólise e foi a óbito no 6º dia pós-transplante (GARCIA, 2003).

Entretanto o entusiasmo inicial quanto a essa nova alternativa transformou-se em receio quando, em janeiro de 2002, nos EUA, relatou-se 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).

Atualmente a técnica da doação de fígado intervivos está consolidada, inicialmente com a ressecção do lobo esquerdo e sua implantação em crianças e, agora, utilizam-se segmentos do lobo direito para sua implantação em receptores adultos (MARRONI, 2003).

A doação intervivos já é uma terapêutica de rotina em alguns centros transplantadores para pacientes selecionados, com doença hepática terminal ou carcinoma hepatocelular, configurando uma situação de urgência, com nítida vantagem no tempo em relação à sua espera na lista. É necessário avaliar criteriosamente as chances de sobrevivência do receptor no pós-operatório, que está sujeito a um maior número de complicações e aumentado risco de morte (MARRONI, 2003).

O primeiro transplante de fígado bem sucedido na América Latina foi realizado no Brasil, no Hospital das Clínicas, pela equipe da Unidade de Fígado, no dia 1º de setembro de 1985. Tratava-se de uma moça de 20 anos, portadora de um tumor primário de fígado. Essa paciente teve evolução pós-operatória satisfatória, vindo a falecer 13 meses depois do procedimento em decorrência de recidiva da doença original (MIES, 1988).

A partir deste marco, a Unidade de Fígado passou a realizar rotineiramente o procedimento e, até 1989, tinham uma média de 4 a 6 transplantes por ano. Em 1988, o grupo descreveu seu primeiro transplante intervivos de fígado, empregando doador vivo relacionado (MIES, 1988).

O segundo grupo a realizar transplante hepático com sucesso no País foi o do Instituto da Criança, em 1989, que também pertence ao Hospital das Clínicas. A partir daí, diversos outros centros passaram a se interessar pelo procedimento, inicialmente em São Paulo e, depois em outros Estados. (MIES, 1988) O Brasil alcançou grandes avanços no campo dos transplantes tornando-se o segundo país em realização de transplantes de órgãos do mundo (RODRIGUES, 2005).

Existem, atualmente, 57 centros ativos de transplante hepático no Brasil, dos quais 23 se localizam na cidade de São Paulo enquanto a região Norte e Centro-oeste cooperam com nenhum centro transplantador (ABTO, 2008).

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 INDICAÇÕES DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

2.2.1 Indicações de transplante hepático em adultos

Basicamente, a indicação do transplante hepático tem por objetivo prolongar a vida do paciente proporcionando satisfatória qualidade de vida e recuperação da capacidade de trabalho (CASTRO-E-SILVA-JR et al, 2002).

De uma maneira geral, o transplante hepático está indicado na doença hepática crônica avançada e irreversível, quando a perspectiva de sobrevivência, resultante da doença hepática, é menor que um ano, sem alternativas clínicas ou cirúrgicas de tratamento que não o transplante, quando há grande interferência na capacidade de trabalho ou na qualidade de vida, e a progressão da doença resulta em expectativa de vida menor que a do resultado do transplante (MARRONI, 2003).

Existem algumas doenças nas quais as indicações são aceitas de forma unânime. São aquelas que apresentam uma evolução conhecida, definida, e que têm pequena probabilidade de recidivar no fígado transplantado. As principais doenças com esse tipo de indicação são a cirrose biliar primária, a colangite esclerosante primária, a atresia de vias biliares, a hepatite crônica auto-imune e a insuficiência hepática aguda grave, também chamada de “hepatite fulminante” (MIES, 1998).

Evidentemente, em cada uma delas, existe um momento certo para o transplante, de forma a não indicá-lo muito precocemente, quando o paciente pode apresentar ainda mais alguns anos de vida produtiva, assim como não indicá-lo muito tardiamente, quando as condições gerais do paciente estarão deterioradas e o resultado do procedimento não será tão satisfatório (MIES, 1998).

As principais indicações de transplante hepático são: doenças hepáticas colestáticas crônicas, como cirrose biliar primária, cirrose biliar secundária e colangite esclerosante primária; doenças Hepatocelulares Crônicas como cirrose hepática de etiologia viral, cirrose hepática autoimune, cirrose hepática por tóxicos ou chagas, cirrose alcoólica e cirrose criptogenética; doenças Hepáticas Metabólicas como hemocromatose avançada, em fase cirrótica, doença de Wilson e a deficiência de alfa-1-antitripsina, em fase cirrótica; Doenças Hepáticas Vasculares como a síndrome de Budd-Chiari e a doença hepática veno-oclusiva; tumor primário do fígado e por trauma (CASTRO-E-SILVA-JR et al, 2002).

Todos os potenciais candidatos ao transplante devem ser submetidos a questionamentos estabelecidos por Neuberger e Shorrock que visam avaliar se os sintomas do paciente são dependentes da sua patologia hepática, se algum tratamento menos agressivo poderia ser tentado, se o transplante poderá curar o paciente, se existem problemas técnicos que poderiam prejudicar o sucesso do transplante, avaliar o melhor momento para o transplante e se o paciente deseja ser transplantado (NEIBERGER, 1994).

A avaliação dos eventuais candidatos visa confirmar a necessidade da indicação do transplante, investigar a possível existência de contra-indicações ao procedimento e identificar situações no pré-transplante que possam ser importantes no trans e pós-operatórios (RIMOLA, 1994).

Obedecendo a princípios éticos, vários critérios foram estabelecidos para indicação do transplante hepático. Até Maio de 2006, a classificação de Child-Turcotte-Pugh era a mais utilizada para julgar a necessidade de transplante hepático no Brasil. Nesta, os pacientes portadores de cirrose hepática com 7 ou mais pontos (Child B ou C) seriam candidatos ao procedimento (AGUIAR, 2007).

Além dessa classificação, era preconizado que pacientes cirróticos com complicações relevantes, como hipertensão porta ou hemorragias por varizes esofagianas, ou com um episódio de peritonite bacteriana espontânea (PBE), independente dos escores de Child, deveriam ser encaminhadas para a lista de espera do transplante. Estas indicações baseiam-se no índice de mortalidade de 50% no primeiro episódio de varizes sangrantes de esôfago, com incidência de re-sangramento em 60% dos casos, mortalidade de 30%, e na sobrevida em um ano em pacientes que sofreram um simples episódio de PBE em torno de 38% (CTFC, 2002).

No entanto, desde 1998, o fator preponderante para determinar a ordem de prioridade dos pacientes no Brasil era o tempo na lista de espera (AGUIAR, 2007). Tendo em vista a alta mortalidade de pacientes na lista de transplante de fígado em todo o Brasil, o Ministério da saúde, através da portaria nº 1.160, de 29 de Maio de 2006, publicada no Diário Oficial da União, modificou os critérios de distribuição de fígados de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade do estado clínico do paciente, através do sistema MELD – Model for End-stage Liver Disease e PELD – Pediatric End-stage Liver Disease (BRASIL, 2006).

A escala MELD já é usada desde 2002 pela ONU (United Network for Organ Sharing) para priorização na lista de transplante nos EUA. Tem como variáveis os níveis de creatinina, Bilirrubina total e a razão internacional normatizada para o tempo de protrombina (SETTER J.R, 2003).

Os transplantes hepáticos podem ser indicados de forma eletiva ou na urgência. As indicações eletivas, que perfazem a grande maioria dos casos, são representadas pelas cirroses de diversas etiologias. Nessas os pacientes apresentam complicações recorrentes de difícil tratamento, com qualidade de vida muito deteriorada e tempo de sobrevivência muito reduzido (MARRONI, 2003).

Os tumores hepáticos primários enquadram-se nessa categoria de indicações eletivas. As indicações de urgência ocorrem nos pacientes com insuficiência hepática aguda grave (hepatite fulminante), independentemente da sua etiologia, ou em doenças crônicas que exigem um intenso suporte terapêutico de suas complicações (MARRONI, 2003).

2.2.2 Indicações de transplante em crianças

A máxima pediátrica de que a criança não é um adulto pequeno também é verdadeira no transplante hepático. As distinções se evidenciam nas doenças que afetam as crianças, nas indicações e nas contra indicações ao transplante bem como no manejo no pós-operatório e no seguimento em longo prazo (KIELING, 2003).

O principal objetivo da realização do transplante, assim como nos adultos, é proporcionar a manutenção da vida, buscar a melhoria da qualidade de vida e reabilitação dos pacientes, além de, nas crianças, permitir um desenvolvimento mais adequado (BALISTRERI, 1998).

A relação das doenças hepáticas pediátricas é ampla, e a maioria não dispõe de tratamento específico que possa modificar favoravelmente o seu prognóstico e tem no transplante a opção terapêutica definitiva (KIELING, 2003).

Algumas doenças que podem determinar a necessidade de transplante hepático em crianças são: doenças obstrutivas do trato biliar, como atresia de vias biliares e colangite esclerosante; doenças metabólicas como a deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson, tirosinemia, glicogenose tipo IV e III, erros inatos dos ácidos biliares, hemocromatose neonatal, doença de Crigler-Najar tipo I, defeitos do ciclo da uréia, hipercolesterolemia familiar, oxalose e fibrose cística; colestases intra-hepáticas como colestase intra-hepática familiar (doença dos Byler), síndrome de Alagille, ductopenia não sindrômica e hepatite neonatal idiopática; insuficiências hepáticas agudas como hepatite viral aguda, hepatite induzida por drogas ou tóxica e idiopática; hepatites crônicas, cirrose pós-viral, auto-imune e idiopática; tumores como o hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, sarcoma e o hemângio-endotelioma; além de outras causas como cirrose criptogênica, fibrose hepática congênita, doença de Caroli, cirrose secundária à nutrição parenteral prolongada, síndrome de Budd-Chiari e trauma (KIELING, 2003).

A história natural das doenças hepáticas na criança define a distribuição bimodal da idade dos receptores pediátricos. Os lactentes representam os pacientes com atresia de vias biliares (AVB) e com erros inatos do metabolismo com evolução rapidamente progressiva, como a tirosinemia. As crianças de maior idade apresentam outros distúrbios metabólicos, como a deficiência de alfa-1-antitripsina e cirrose de outras causas que não a AVB (BALISTRERI, 1998).

Embora não esteja validado na faixa etária pediátrica, o modelo de Child-Pugh pode ser um método útil na determinação da condição clínica da criança antes do Transplante (SIEDERS, 2000).

O modelo de Malatack, desenvolvido exclusivamente para crianças, identificou a história de ascite, o nível de bilirrubinemia não conjugada, a hipocolesterolemia e o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) como fatores de risco para o óbito em 6 meses de portadores de doença

hepática crônica, classificando-se os pacientes quanto ao risco de óbito em: alto risco (probabilidade de mais de 75%); moderado risco (mortalidade entre 25 e 75%); e baixo risco (menos de 25%). O modelo de Malatack se propõe a identificar as crianças mais doentes, e a sua comparação seriada a cada 3 ou 4 meses possibilita o reconhecimento da evolução da doença e da necessidade do transplante (KIELING, 2003).

O modelo PELD (*Pediatric Endstage Liver Disease*) é composto de 5 variáveis: idade, albuminemia, bilirrubinemia total, INR (*International Normalized Ratio*) e escore Z do peso ou da estatura para a idade. Aplicando-se essas variáveis a uma equação, obtém-se um valor que estima o risco de morte ou de internação em UTI em 3 meses de crianças com doença hepática crônica (WIESNER, 2001).

A partir de fevereiro de 2002, nos Estados Unidos, o valor do PELD substituiu os *status* 2B e 3 da UNOS (*United Network for Organ Sharing*), como critério para alocação dos enxertos hepáticos para os candidatos menores de 18 anos, e desde Maio de 2006 vem sendo usado no Brasil (BRASIL, 2003).

O modelo PELD apresenta diversas vantagens sobre os modelos de Malatack e de Child-Pugh. Suas variáveis são objetivas e contínuas e foram identificadas através de modelo estatístico específico para crianças. O modelo produz um espectro contínuo que pode ser atualizado, conforme a evolução da doença (WIESNER, 2001).

2.3 CONTRA-INDICAÇÕES RELATIVAS E ABSOLUTAS AO TRANSPLANTE HEPÁTICO

2.3.1 Contra-indicações relativas e absolutas ao transplante hepático em adultos

Existem algumas doenças bastante comuns que são de indicação chamada controversa. Isto diz respeito, principalmente, às doenças hepáticas crônicas de natureza viral (vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e outros vírus hepatotróficos) e à cirrose por álcool. Deve-se enfatizar que, dessas indicações, a mais controvertida é a do paciente portador de cirrose pelo vírus da hepatite B. Esse vírus, frequentemente, reinfecta o fígado transplantado e, muitas vezes, produz evolução mais grave do que aquela que produziu no fígado original (MIES, 1998).

Outras contra-indicações relativas são as relacionadas à idade maior que 65 anos, diabetes melito tipo I, neoplasias prévias, doenças psiquiátricas, alcoolismo ativo, cardiopatias, infecção pelo HIV, cirurgia prévia das vias biliares, doenças renais graves e drogadição ativa.(MARRONI, 2003) A lista de contra-indicações absolutas tem sido reduzida progressivamente com o aumento da experiência em transplante (KIELING, 2003).

As doenças que se consideram como contra-indicações absolutas ao transplante são: SIDA, septicemia, tumor metastático, tumor maligno extra-hepático (diferentes de câncer de pele localizado), hipertensão pulmonar grave, doença cardíaca avançada e doença pulmonar avançada (MARRONI, 2003).

2.3.2 Contra-indicações relativas e absolutas ao transplante hepático em crianças

Assim como no transplante hepático em adultos, a lista de contra-indicações absolutas tem sido reduzida progressivamente com o aumento da experiência em transplante. Alguns problemas, previamente considerados insolúveis, em particular os relacionados à anatomia vascular, como a trombose da veia porta e da veia cava inferior, puderam ser superados pelos avanços na técnica cirúrgica (KIELING, 2003).

São ainda considerados contra-indicações absolutas ao transplante em crianças: soropositividade para o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); tumor maligno extra-hepático irressecável ou com metástases hepáticas; neoplasia hepática com metástases; doença terminal progressiva não hepática; septicemia não controlada e doença neurológica irreversível (KIELING, 2003).

Recentemente tem sido questionada a contra-indicação absoluta ao transplante de órgãos sólidos, inclusive o fígado, de adultos portadores do HIV, saudáveis em virtude da utilização dos agentes anti-retrovirais (HALPERN, 2002).

As contra-indicações relativas ao transplante devem ser avaliadas individualmente e geralmente se enquadram em 3 categorias: doença extra-hepática grave; doenças com risco de recorrência; e questões psicossociais e éticas (HALPERN, 2002).

Nos pacientes com doença pulmonar, como hipertensão pulmonar grave, em ventilação mecânica com parâmetros elevados, deve-se evitar o transplante. As crianças com hipoxemia grave devem ser investigadas antes do transplante quanto à possibilidade de apresentarem fístulas artério-venosas verdadeiras, e que pode

não ser revertido após o transplante hepático. A presença de infecção sistêmica avançada ou parcialmente tratada pode contra-indicar o transplante de fígado (KIELING, 2003).

As cardiopatias complexas não corrigíveis cirurgicamente, particularmente se associadas com cianose e hipertensão pulmonar, tornam inaceitável o risco cirúrgico do transplante hepático. A insuficiência renal em diálise, embora esteja associada à alta mortalidade no pós-operatório, não é uma contra-indicação ao procedimento, pois pode reverter com a recuperação da função hepática (KIELING, 2003).

2.4 RESULTADOS DO TRANSPLANTE HEPÁTICO

No mundo todo o número de transplantes de fígado tem demonstrado um crescimento surpreendente, não só pelo número de procedimentos realizado, como também pelos resultados alcançados, pois cerca de 90% dos pacientes transplantados voltam às suas atividades habituais ao final do primeiro ano (GILBERT JR, 1999).

De 1998 a 2008 o número de transplantes hepático nos Estados Unidos, cresceu significativamente. Há dez anos, o país contava com um número de 4516 transplantes realizados em todo o país, enquanto que atualmente os Estados Unidos possui um serviço que conseguiu realizar, em 2008, 6318 transplantes de fígado, o que demonstra o aumento da demanda, bem como a disponibilidade do serviço (APTO, 2009).

O Brasil é o país que dispõe do maior programa público de transplantes do mundo inteiro, tendo realizado em 2008, 5373 transplantes de órgãos. Em relação ao transplante hepático, observa-se um aumento crescente do procedimento de

1998 a 2008. Há dez anos, o Brasil havia realizado apenas 288 transplantes de fígado, enquanto que atualmente o número chega a 1174 transplantes realizados (ABTO, 2009).

Os resultados obtidos com os transplantes hepáticos dependem da superação das dificuldades técnicas, da melhoria do atendimento clínico, da melhor seleção dos pacientes, da descoberta de novas drogas imunossupressoras e da experiência acumulada pelo grupo transplantador (MARRONI, 2003).

À medida que o tempo foi passando e a casuística aumentando, o procedimento tornou-se rotineiro e os resultados foram melhorando progressivamente, atingindo, hoje, valores semelhantes aos referidos por centros de referência no exterior (CASTRO-E-SILVA-JR et al, 2002).

Esses resultados são possíveis graças à dedicação de uma equipe multidisciplinar de profissionais que incluem enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, biólogos, nutricionistas e médicos de diferentes especialidades, todos dedicados ao tratamento tão complexo de hepatopatas terminais num serviço público, onde as deficiências e carências são enormes (MARRONI, 2003).

2.5 ASPÉCTOS ÉTICOS DA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS

Em junho de 2000, uma centena de representantes da comunidade transplantadora norte-americana definiu, em consenso, que a obtenção de enxertos de doadores vivos é eticamente válida, desde que obedecendo a determinadas particularidades técnicas. Definiram também textualmente que, “a retribuição financeira direta a um doador vivo é ilegal, ainda que esta questão persista

controversa nos Estados Unidos”. Especificamente a Transplantation Society definiu que “órgãos e tecidos devem ser doados sem proveito comercial” (RAIA, 2003).

Em relação ao doador não relacionado, também chamado de bom-samaritano, o mesmo consenso definiu que esse tipo de doação merece um estudo caso a caso, e que os enxertos assim obtidos devem ser destinados, em cada centro, conforme o critério adotado, para a lista de espera. Se direcionado a um receptor específico, deve obedecer a um ritual jurídico que garanta a ausência de retribuição material (RAIA, 2003).

Apesar do consenso de junho de 2000 ter proibido qualquer tipo de retribuição material a fim de respeitar o caráter altruístico da doação, caráter esse que foi considerado como obrigatório, o mesmo Comitê de Ética da Sociedade Americana de Cirurgiões Transplantadores, alterou sua posição dois anos depois. Considerou, também por consenso, ser ético o pagamento dos custos funerários à família do doador cadáver ou o pagamento de uma contribuição caridosa como demonstração de gratidão da sociedade pela autorização concedida. Essa posição foi considerada por muitos como sendo uma concessão cosmética, para camuflar uma comercialização velada, que poderia se transformar numa rampa suave em direção à comercialização pura e simples (RAIA, 2003).

A recompensa financeira direta a doadores vivos é prática ilegal em muitos países, como o Brasil, os EUA e a Índia, entre outros, mas tem causado progressivamente maior discussão. Os que a defendem, alegam que todas as etapas do processo da doação são remuneradas, desde a do coordenador de captação até a equipe da UTI que assiste o doador após a cirurgia da retirada do enxerto. Sendo assim, poder-se-ia retribuir também o doador (RAIA, 2003).

Os que são contra alegam que todas essas remunerações dizem respeito a serviços profissionais, enquanto que o pagamento do órgão em si constitui comércio inaceitável de partes do corpo humano, que compromete os valores éticos e morais básicos da sociedade. Segundo estes, os médicos envolvidos na comercialização comprometeriam seu compromisso deontológico que garante a todos os seres humanos um valor acima de qualquer preço. Além disso, acreditam que a comercialização levaria inevitavelmente à violação dos direitos humanos básicos, tanto dos doadores quanto dos receptores (RAIA, 2003).

A resolução nº 1.246/88 de 1988, do Conselho Federal de Medicina instituiu que é vedado ao médico participar direta ou indiretamente da comercialização de órgãos ou tecidos humanos (art. 75), reforçando o compromisso ético do médico com seu paciente, no Brasil (CFM, 2009).

A atual legislação brasileira introduziu o princípio da doação presumida pelo qual, não havendo manifestação em documentos legais da decisão de não doar, todos os indivíduos são doadores, entretanto, na prática, os médicos continuavam a procurar obter algum tipo de autorização familiar para a retirada dos órgãos. A experiência de outros países, inclusive de culturas bastante diferentes que a nossa, demonstram que uma melhoria dos índices de transplantes depende mais de uma adequada estrutura do que de uma ilusória superoferta de órgãos almejada pela doação presumida (COSTA, 1998).

Ribeiro e Schramm, em 2006, no Rio de Janeiro mostraram a probabilidade de outras formas para se lidar com a escassez de órgãos para transplante a exemplo da criação de um sistema de transplante que operasse com a focalização e combinasse a doação e o mercado de órgãos, privilegiando as pessoas que não podem pagar pela atenção. Dessa forma, as pessoas que possuíssem os recursos comprariam os órgãos no mercado e realizariam o transplante no setor privado de atenção médica, de forma que os órgãos doados e os recursos públicos pudessem

ser poupados e investidos para aqueles que estão em piores condições socioeconômicas (RIBEIRO, 2006).

Entretanto, este sistema de transplante aprofundaria as desigualdades entre os que possuem os recursos e os grupos populacionais mais suscetíveis ou vulneráveis, sobretudo numa realidade como a brasileira, em que prolifera em muitas áreas, um mercado que funciona sem as mínimas condições de regulação estatal, e em que o controle dos recursos públicos ainda é muito deficiente, permitindo freqüentemente o uso privado dos mesmos (RIBEIRO, 2006).

2.6 ASPÉCTOS LEGAIS DA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS NO BRASIL

A história legislativa sobre transplantes no Brasil se inicia em 1963, quando tivemos a primeira Lei nº 4.280, que dispunha sobre a “extirpação de órgãos ou tecidos de pessoa falecida para fins de transplante” era muito simples e incompleta. Somente se o doador deixasse autorização por escrito ou fosse autorizado pelo cônjuge ou parente até segundo grau, ou por responsável pelo corpo, é que poderia ser feita a retirada do material (consentimento expresso). Poderia ser escolhida a pessoa receptora e não havia referência expressa quanto à gratuidade da doação. Nessa época só se extirpavam córneas, artérias e ossos (PITREZ, 2002).

Em 1968, a Lei nº 5.479 (BRASIL, 1968), aprimorou o texto anterior, mas ainda deixou lacunas. Manteve a necessidade de autorização expressa do doador, mas incluiu como possíveis doadores menores e incapazes, permitiu a retirada de órgãos e tecidos de corpo vivo e dispôs expressamente sobre a gratuidade. A desobediência da prova incontestável de morte, a falta de autorização para a retirada, e ausência de capacidade técnica comprovada para realizar os atos, eram crimes punidos com detenção de 1 a 3 anos. As maiores imperfeições eram que não

definiu o que fosse receptor nem o que seria prova incontestável de morte (PITREZ, 2002).

A Constituição Federal de 1988, no artigo 199, parágrafo 4º traz um preceito contitucional que remeteu à Lei o papel de dispor sobre condições e requisitos que facilitem remoção de órgãos, tecidos e substâncias, vedando a comercialização. Para tornar efetivo preceito constitucional surgiu em 1992 a Lei nº 8.489, regulamentada pelo Decreto 879/93, que pretendeu flexibilizar as doações, mas pouco inovou. Trocou a expressão cadáver por corpo humano e ampliou a responsabilidade penal dos infratores; trouxe o dever de notificação de todos os casos de caráter emergencial; adotou o critério de morte encefálica; e introduziu o consentimento tácito ou presumido, que seria a ausência de oposição (ADOTE, 2009).

Embora tenha sido um avanço legislativo, não atingiu seu objetivo, ou seja, não suprimiu a escassez de órgãos. O consentimento presumido ensejou grande polêmica e houve interpretação de desrespeito aos direitos fundamentais das pessoas em relação ao consentimento tácito, embora os médicos, por questão ética, buscassem consultar os familiares previamente (PITREZ, 2002).

Em 1997, surgiu a Lei no 9.434, mais detalhada e várias vezes modificada, em vigor até hoje. Num primeiro momento, o consentimento continuou sendo presumido. A retirada de órgãos poderia ocorrer com ou sem o consentimento expresso dos familiares independentemente de consentimento, se o falecido não se opôs em vida (ADOTE, 2009).

Isso foi considerado um descaso como os parentes do morto. Os médicos continuaram a consultar os familiares e solicitar seu consentimento. Houve muita discussão e o sistema foi modificado de consentimento presumido para

consentimento expresso. A última alteração legislativa foi a Lei 10.211(BRASIL, 2001) de 23/03/2001, que revogou e alterou dispositivos de Medidas Provisórias anteriores, deixando de haver presunção de consentimento (PITREZ, 2002).

Outra discussão foi em torno da doação intervivos, pois havia dispensa do laço de parentesco e da autorização judicial em caso de receptores não familiares. Isso fomentou a surgimento da comercialização de órgãos. Corrigiu-se este fato, exigindo-se ao tratar-se de doação intervivos, prévia autorização judicial (PITREZ, 2002).

Atualmente vigora a Lei 9.434/97 (BRASIL, 1997), com todas suas modificações legislativas, cujos principais aspectos são a gratuidade da disposição do material a ser doado e a submissão do doador a todos os testes de triagem para diagnóstico de infecção e ifestação, de acordo com as regras do Ministério da Saúde (ADOTE,2009).

Em relação à doação *post mortem*, deve ser precedida de diagnóstico de morte encefálica, constatada por dois médicos não participantes das equipes de remoção e transplantes, mediante critérios definidos pelo Conselho Federal de Medicina. Sendo que os prontuários médicos devem ser arquivados por cinco anos. A retirada de órgãos, tecidos e partes dependerá de autorização do cônjuge ou parente, maior de idade, obedecida a linha sucessória, reta e colateral, até o 2º grau (ADOTE, 2009).

A remoção em pessoa juridicamente incapaz, só é permitida com expressa manifestação dos pais ou responsáveis. É proibido retirar material para doação de pessoa não identificada. Sempre após a retirada, deve haver a recomposição condigna do corpo para sepultamento (PITREZ, 2002).

Na doação inter vivos o doador deve ser maior de 18 anos e o receptor deve ser cônjuge ou parente consanguíneo até o 4º grau. Se o receptor for estranho, terá que haver a autorização judicial. O menor de 18 anos poderá ser doador de medula óssea, com consentimento dos pais ou responsáveis e autorização judicial se o ato de não oferecer risco à saúde. A gestante poderá ser doadora de medula óssea se não houver risco à saúde (PITREZ, 2002).

2.7 PERFIL DO TRANSPLANTE HEPÁTICO NO BRASIL

O desenvolvimento do transplante de fígado tem representado um enorme desafio na prática clínico-cirúrgica, não apenas pela complexidade da técnica, como também pela escassez de órgãos disponíveis. Mais recentemente, com o aumento das taxas de sobrevivência dos pacientes, a recorrência da doença de base que indicou o transplante, as complicações tardias da imunossupressão e a manutenção de boa qualidade de vida tornaram-se novos desafios (FERRAZ; AFONSO, 2007).

O transplante hepático e os imunossupressores aumentaram muito a sobrevida de portadores de doenças hepáticas crônicas terminais e irreversíveis, mas a falência do transplante ainda é uma preocupação constante. O Brasil oferece o procedimento gratuitamente pelo SUS, sendo o segundo país no mundo em transplantes realizados por ano pelo sistema público (93%), tornando possível investigar o efeito de desigualdades sócio-econômicas sobre o desfecho do transplante (OLIVEIRA, 2007).

Renda familiar menor do que dez salários-mínimos, idade maior do que 45 anos, cor da pele não branca, más condições clínicas à época do transplante e doador maior de 55 anos demonstraram ser determinantes de falência do transplante ortotópico de fígado. O apoio social, com complementação de renda e medidas para o pronto diagnóstico com ingresso na lista em boas condições

clínicas, é potencialmente relevante para o sucesso do transplante hepático no Rio Grande do Sul (OLIVEIRA, 2007).

À medida que o tempo foi passando e a casuística aumentando, o procedimento tornou-se rotineiro e os resultados foram melhorando progressivamente, atingindo hoje valores semelhantes aos referidos por centros de referência no exterior. Esses resultados são possíveis graças à dedicação de uma equipe multidisciplinar dedicada ao tratamento tão complexo de hepatopatas terminais num serviço público, onde as deficiências e carências gritantes (COELHO, 1997).

Recentemente, mudaram-se os critérios que norteiam a distribuição de fígados na fila única de transplantes. A decisão da Câmara Técnica do Fígado, do Ministério da Saúde, substituiu o critério cronológico (tempo em lista) pelo de gravidade do caso. Filosoficamente, o princípio é correto. É o utilizado em qualquer pronto-socorro do mundo: casos mais urgentes têm prioridade sobre os menos graves. No que diz respeito ao transplante hepático, a mudança de critério terá ainda o efeito salutar de eliminar uma demanda artificial (CARNEVALE, 2006).

Segundo a edição comemorativa de 10 anos do Registro Nacional de Transplantes, publicada pela ABTO em dezembro de 2007, foram realizados 4.712 transplantes de fígado no país, entre os anos de 1995 e 2004, dentre quais foram analisados 67,2% o que totalizou resultados de 3.165 transplantes hepáticos realizados por 29 (42%) das 69 equipes existentes neste período. Destes, 22% foram realizados na região sul, 72% no sudeste e 6% no nordeste, demonstrando a heterogeneidade de distribuição das equipes pelo Brasil (ABTO, 2009).

Em pesquisa feita em um hospital universitário do Recife, constatou-se que é possível realizar transplante de fígado em hospital público de região carente em

termos de assistência à saúde, com bons resultados, desde que se reúnam equipe multidisciplinar treinada e mínima estrutura física (LACERDA et al, 2003).

A principal indicação dos transplantes no estudo da ABTO foi a cirrose causada pelo vírus da hepatite C (VHC), seguida pela atresia de vias biliares (11%) e a cirrose causada pelo álcool (10%), sendo 506 deles com até 5 anos de idade (ABTO, 2009).

A ABTO constatou que a maioria dos pacientes foi imunossuprimida com inibidores de calcineurina e corticóides, além de 33% deles utilizarem alguma medicação antiproliferativa na análise final, sem que houvesse a utilização de indução, exceto em 3% dos transplantes. Os índices de sobrevivência do paciente e enxerto destes 67,5% dos transplantes analisados atingiram, respectivamente, 70,6% e 69,5%, em 1 ano, e 61,0% e 58,7%, em 5 anos. Podemos, ainda, observar uma melhora dos índices de sobrevivência dos pacientes e enxertos, naqueles transplantes realizados após o ano 2000, atingindo respectivamente, 62,8% e 60,1% aos cinco anos (ABTO, 2009).

Quanto ao tipo de doador, 15% dos transplantes foram realizados com doadores vivos, lembrando que este tipo de doador teve seu crescimento em número, principalmente entre os anos de 2001 e 2004. Os casos submetidos ao transplante denominado repique apresentaram sobrevivência, aos cinco anos, de 17,2%. Certamente, resultado este relacionado à utilização destes enxertos em pacientes com doenças neoplásicas avançadas (ABTO, 2009).

A hepatite C foi a principal indicação de transplante na maioria dos centros investigados no Brasil e grande heterogeneidade foi observada no acompanhamento dos pacientes transplantados com hepatite C assim como no manejo e tratamento da recorrência da doença (BITTENCOURT et al, 2007).

As causas de óbito incluem, principalmente, as infecciosas (38%), seguidas das cardiovasculares (18%) e cirúrgicas (12%). Em transplantes hepáticos pediátricos, 50% dos óbitos em lista ocorreram nos primeiros 354 dias após a inscrição, tempo inferior à média do tempo de espera até o transplante do grupo de doenças hepáticas crônicas, de 492 dias. Essa constatação enfatiza a importância da redução do tempo de espera em lista, através de uma maior conscientização quanto à importância da doação e captação de órgãos, como também através da implantação de técnicas cirúrgicas, como o *split* e o transplante intervivos, medidas estas que já vem sendo aplicadas em outros países (MESQUITA et al, 2008).

O transplante hepático pediátrico tornou-se uma realidade em nosso país, com grande expansão a partir da década de 1990. No Hospital das Clínicas da UFMG, o primeiro transplante hepático pediátrico foi realizado em setembro de 1995 (MESQUITA et al, 2008).

Contudo, cerca de 40% dos pacientes indicados para transplante morrem antes que consigam um órgão. A falta de doadores é fato bastante conhecido e a equipe trabalha com capacidade ociosa. Com a mesma equipe atualmente disponível seria possível realizar pelo menos o dobro de procedimentos. Além disso, a alocação de órgãos não obedece a uma seqüência lógica de prioridades (MIES, 1998).

No Brasil, há estudos sugerindo que possa haver uma maior taxa de potenciais doadores, que nos países desenvolvidos, em torno de 60 a 100 pmp/ano, possivelmente relacionados a acidentes de trânsito e ferimentos por arma de fogo. Entretanto, durante o ano de 2005 foram notificados às Centrais Estaduais de Transplante (CNCDOs) apenas 4.714 casos (28 pmp) e destes, somente 1.078 (6,3 pmp) foram efetivados como doadores de órgãos (GARCIA, 2006).

Além disso, o custo de procedimentos médicos sofisticados e complexos tem sido motivo de debate entre médicos, pacientes, empresas de seguro de saúde e governo. Esta discussão é mais acentuada em países carentes de recursos como o Brasil. O transplante hepático, devido aos seus problemas médicos e cirúrgicos complexos, é considerado o mais caro dos transplantes. Preocupações sobre o elevado custo do transplante hepático têm limitado a sua indicação em muitos países em desenvolvimento, apesar de seus benefícios terem sido amplamente documentados (COELHO, 1997).

O custo do transplante hepático em um hospital universitário brasileiro é inferior ao relatado por várias instituições norte-americanas e européias. Entretanto, é importante salientar que honorários médicos não foram incluídos neste estudo, pois sendo o nosso hospital universitário federal, todos os médicos recebem somente salários; não havendo, portanto, honorários (COELHO, 1997).

O Brasil é, na atualidade, o segundo país no mundo em número absoluto de transplantes e já acumulou experiência e informações suficientes para a implementação das atitudes que garantem a transparência absoluta do sistema. Precisa-se agora encarar uma análise que justifique o investimento social realizado, com a obtenção de resultados satisfatórios, minimização dos custos, beneficiando, cada vez mais, um maior número de pessoas da nossa sociedade e ampliando o acesso desse atendimento médico em todas as regiões do país (FERRAZ; AFONSO, 2007).

2.8 O PORCO COMO ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO

As limitações para se investigar uma doença humana podem envolver aspectos éticos ou inerentes à própria doença e no modo de investigação. A maior limitação é certamente de ordem ética (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Desde os primórdios da medicina até os dias atuais, as mais diferentes espécies de animais vertebrados e invertebrados têm sido utilizadas como objeto de experimentação. Essa prática continua sendo largamente empregada com o intuito de se desenvolver métodos e técnicas que possam gerar instrumentos de cura ou alívio para os males que acometem o homem e animais (MARIANO, 2003).

Em cirurgia é frequente a proposta de novos procedimentos operatórios passíveis de serem simulados em animais. Os estudos podem avaliar não só a viabilidade do procedimento em si, como de suas conseqüências fisiopatológicas e de sua eficácia terapêutica (FAGUNDES; TAHA, 2004).

A pesquisa cirúrgica em animais utilizados em laboratório tem se expandido nas últimas décadas, provavelmente em decorrência do melhor suporte anestésico, da sofisticação da infra-estrutura material para monitorização contínua perioperatória e de uma busca incessante por modelos que reproduzam condições mórbidas da espécie humana (SCHANAIDER, SILVA; 2004).

Definir o modelo ideal não é tarefa fácil. Quanto mais se aproxima, em suas características fisiológicas, anatômicas e orgânicas ao ser humano, maior a aplicabilidade das conclusões obtidas (SCHANAIDER, SILVA; 2004).

Dentre as várias espécies utilizadas em experimentação biomédica destaca-se o porco. Como citado por Swindle (1983), o uso do suíno em pesquisas científicas é uma prática antiga (MARIANO, 2003).

Nos anos de 1540, Versalius, em sua famosa obra *De Humani Corporis Fabrica*, na qual tentava descrever os mecanismos que regem o corpo humano, desenhou um porco sendo utilizado em experimentação da maneira como o médico

grego Galeno o fizera há mais de mil anos antes. Segundo o autor essa deve ser a mais antiga ilustração do uso desses animais nas diferentes áreas da ciência (MARIANO, 2003).

Estão hoje amplamente estabelecidas na literatura as semelhanças entre a anatomia, fisiologia e fisiopatologia dos suínos com o homem. Tumbleson (1986) complementa que o suíno é um modelo útil para estudos em pesquisas biomédicas, pois apresenta similaridade de estrutura e funções com o homem, incluindo tamanho, padrão de alimentação, fisiologia digestiva, hábitos dietéticos, estrutura e funções do rim, estrutura vascular do pulmão, distribuição da artéria coronária, propensão para a obesidade, taxa respiratória e comportamento social (MARIANO, 2003).

Um levantamento nas bases de dados de bibliotecas de medicina, incluindo a Medline (National Library of Medicine-USA), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) e Biblioteca Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews) sobre as seis espécies animais mais comumente citadas, num período de quatro anos constatou que na associação dos descritores [espécie animal + cirurgia] os suínos, em números relativos, são os mais freqüentemente citados, seguidos na ordem pelos cães, coelhos, ratos e camundongos (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Este mesmo levantamento concluiu que o suíno é muito citado em trabalhos latino americanos em cirurgia (46%), sendo grande o número de trabalhos que envolvem videocirurgias, onde é tido como animal ideal para treinamento e pesquisa em cirurgia por mini-acesso (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Nos países de língua inglesa a citação gira em torno de 7,1%, quase o dobro das citações de cães (4.6%) ou coelhos (3,7%) e muito acima dos ratos (1,5%) e camundongos (0,4%) (FAGUNDES; TAHA, 2004).

Uma grande vantagem da utilização do porco como animal de experimentação, além da considerável similaridade anatômica com o homem e comparável sensibilidade fisiológica e hemodinâmica, é que o porco é menos sujeito a restrições éticas que o cão (TORRES et al., 2005).

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 APROVAÇÃO E ÉTICA: Anteprojeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade do Estado do Pará.

3.2 TIPO DE ESTUDO: Experimental (Observacional) comparativo.

3.3 LOCAL DO ESTUDO: Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará, Belém – PA.

3.4 AMOSTRA DE ESTUDO: Foram utilizados para estudo da técnica de transplante hepático, 14 porcos fêmeas espécie *Sus domesticus*, com massa corporal entre 5 e 8 Kg.

Todos os animais da presente pesquisa receberam cuidados segundo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e legislação nacional para vivisseção animal em vigor (Lei federal 6.638 de 08 de maio de 1979).

Os animais ficaram alojados em Biotério apropriado com cercados individuais medindo 150cm x 150cm , piso acimentado, água *ad libitum*, oferta de 500g de ração diariamente, temperatura ambiente e iluminação natural. A higienização das gaiolas foi feita diariamente por técnico em bioterismo. Houve jejum pré-operatório de 24 h.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Porcos fêmeas da espécie *Sus domesticus* em bom estado geral de saúde, com massa corporal entre 5 e 8 Kg.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Porcos machos, com massa corporal média menor que 5 Kg ou maior que 8Kg ou que estivessem doentes.

3.7 PROCEDIMENTOS:

3.7.1 Coleta de dados: Para a realização da coleta dos dados foi utilizada uma ficha de avaliação própria (APÊNDICE 1).

3.7.2 Procedimento cirúrgico:

3.7.2.1- Conferir e testar os equipamentos utilizados: no procedimento cirúrgico de captação, “back-table” e enxerto:

A- Procedimento cirúrgico (captação e enxerto):

Mesa do anestesista: 10 frascos de SF 0,9 % de 500 ml, 1 frasco de ketamíia (50mg/ml); 1 frasco de xilasina 2%; 1 frasco de pancurônio; 1 frasco de neostigmine; 2 ampolas de fentanil 25 µg; 1 frasco de succinilcolina 100mg; 4 ampolas de atropina

0,5%; 5 ampolas de adrenalina 0,5%; 1 ampola de prometazina 5 mg; 2 ampolas de bicarbonato de Sódio 8,4%; 2 ampolas de aminofilina 24 mg; 2 ampolas de transamin 50 mg ; 3 ampolas de diclofenaco de sódio 50 mg; 1 frasco de hidrocortisona 500mg; água pra injeção (uso livre); 1 frasco de halotano; 2 ampolas de metoclopramida 5mg; 7 seringas de 10 ml. Para intubação: laringoscópio com lâmina reta de 25 cm (testado e funcionando); pilhas para o laringoscópio; 1 frasco de lidocaína2%; 1 pinça de maguil ; 1 cânula orotraqueal n° 4,5.

Mesa de Instrumental: 1 cabo de bisturi n° 4; 2 lâminas de bisturi n°21; 2 tesouras Metzenbaum curvas (sendo uma grande e outra pequena); 1 tesoura Mayo reta; 1 tesoura de Potts (vascular); 1 tesoura de íris pequena; 1 pinça dente-de-rato; 1 pinça anatômica 15 cm; 3 pinças Adson traumáticas; 4 pinças Kelly curvas; 4 Buldogues (2 retos e 2 curvos); 4 pinças Satinsky (2 pequenos com 2,5 cm de boca e 2 grandes com 5 cm de boca); 2 pinças Crille retas; 3 pinças Crille curvas; 2 pinças Mixer; 3 pinças Kocher; 1 pinça Babcock; 1 pinça “Coração”; 2 cubas; 2 afastadores Farabeuf; 1 lâmina maleável; 2 afastadores Doyen; 1 afastador Gosset; 4 Backaus; 1 Duval; 2 Allis; 2 “Clamps” intestinais; 1 Porta agulha de Mayo-Hegar longo com 30 cm; 3 fios de Sutupak (linho 0); 3 fios de Vicryl (0, 1-0, 2-0); 8 fios de prolene biagulhado cardiovascular (6-0); 2 fios de Mononylon (4-0); gaze; compressas.

Mesa: mesa cirúrgica veterinária; Calha, Colchão.

Outros: Aparelho de eletrocardiograma; sistema para monitoração da pressão arterial média (PAM); banho maria, foco cirúrgico; bala de O₂ de 46L; máscara para O₂; respirador Takaoka modelo 600; conexão para o Takaoka; mangueira para conexão do Takaoka com vaporizador; vaporizador; estabilizador; monitor cardíaco; oxímetro; sistema para reposição de líquidos; aspirador cirúrgico; bisturi elétrico com placa; 1 extensão; máquina fotográfica digital.

B- “Back-table”:

Bacia de inox grande com 40 cm de diâmetro; bacia de inox pequena com 25 cm de diâmetro; 1 tesoura de Metzembaun pequena; 1 tesoura de Iris pequena; 4 Pinças de Adson atraumática; 1 pinça de dissecação; 1 porta agulhas com 15 cm; 1 “clamp bulldog”; 1 fio Prolene 5-0; 1 fio vicril 3-0; 3 sondas de Nelaton n 06; 3 seringas de 20 ml; 4 frascos de ringer lactato de 500ml gelado (4°C); heparina 1/50ml.

3.7.2.2 Preparo do procedimento cirúrgico de captação, “back-table” e enxerto:**A- Preparo da captação:**

Na véspera: Esterilizar instrumentais cirúrgicos, checar equipamentos, verificar tamanho e peso dos animais selecionados para o procedimento, avaliar seu estado de saúde e confirmar o procedimento com a equipe cirúrgica. Iniciar jejum de 24 horas.

No dia: Arrumar mesa e equipamentos cirúrgicos.

B- Preparo do “back-table”:

Na véspera: No dia anterior ao transplante, deve ser realizada a preparação do gelo. No mínimo 6 cubas de gelo devem ser cheias com água filtrada e colocadas em ambiente refrigerado (<0° C). Todo o material necessário deve ser checado e contado.

No dia: No dia do procedimento é necessário que sejam colocados 8 frascos de Soro Fisiológico (NaCl 0,9%) de 500ml em um “freezer” cerca de 1 hora antes do início da cirurgia, para que estejam a temperatura de aproximadamente 4°C no momento a ser realizada a fase do “Backtable”. Também deve ser preparada uma mesa próxima à mesa do ato cirúrgico, coberta com um campo cirúrgico estéril e colocados sobre este, as bacias de aço inox, os instrumentais e materiais que serão necessários.

Durante o ato operatório, é necessário que a equipe responsável esteja atenta ao decorrer dos procedimentos cirúrgicos, pois a fase do “backtable” deve iniciar-se imediatamente à captação do órgão do animal doador. Portanto, ao início da perfusão *in situ* ou da finalização da dissecação e reparo dos vasos hepáticos, as bacias devem ser preparadas para recepção do enxerto.

Na bacia de maior diâmetro é depositado o gelo das 6 cubas que foram previamente colocadas no “freezer” e acima do gelo é colocada na bacia de inox de diâmetro menor. Esta é preenchida com 1L de soro fisiológico - NaCl 0,9% a 4°C (Fig. 01).

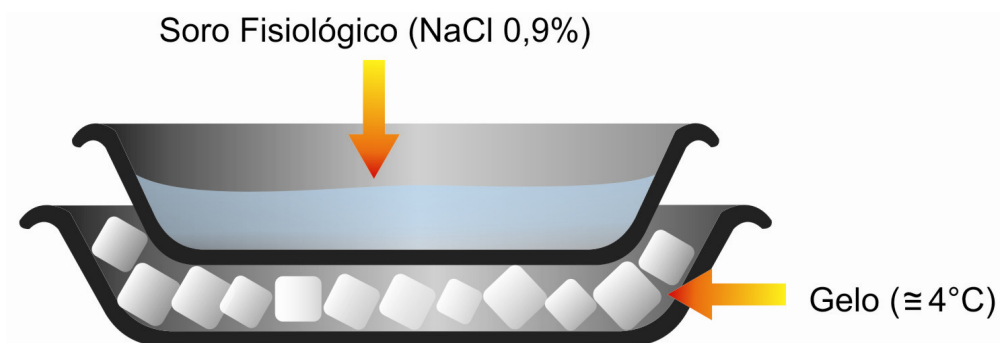


Figura 01 - Posicionamento das bacias de aço inox, gelo e soro fisiológico.

Fonte: Arquivo pessoal.

C- Preparo da cirurgia no animal doador:

No dia: Arrumar mesa e equipamentos cirúrgicos.

3.7.2.3 Início do procedimento propriamente dito:

A indução anestésica do suíno é feita com 1 ml de xilazina para 2 ml de ketamina na mesma seringa para porcos com 5 Kg, ainda no viveiro. É então realizada pesagem do animal, seguindo-se com a limpeza, tricotomia e sua colocação na mesa operatória, onde é fixado para que seja intubado e instalado o respirador. É realizada a monitorização cardíaca, monitorização da PAM e a oximetria.

A intubação é realizada com auxílio de um laringoscópio com lâmina reta de 25 cm que permite a passagem de uma sonda orotraqueal conectada ao sistema de ventilação controlada com respirador Takaoka modelo 600, mantendo-se frequência respiratória entre 15 e 20 ipm. A manutenção é feita com halotano em vaporizador calibrado Dräger, mantendo-se uma concentração entre 0,75 e 1,5 vol %. Doses de manutenção de bloqueador neuromuscular, iguais a um terço da dose inicial, são injetadas, quando necessário. Faz-se então a anti-sepsia da região cervical até a região pélvica.

Na região cervical é feita a dissecação da veia jugular interna para a infusão de 45 gts/min de soro fisiológico contínuo. Procede-se com a realização da laparotomia xifopúbica, seguida da abertura de todas as camadas da parede com bisturi frio e elétrico. Após a diérese, prensão e realização de delicada hemostasia, o campo é exposto com o auxílio do afastador de Gosset, de forma cautelosa para não lesar

as alças intestinais. Quando cheia, a bexiga deve ser puncionada com agulha 18G e esvaziada com o auxílio do aspirador.

Inicia-se então a captação do fígado. Primeiramente coleta-se biópsia hepática do lobo direito para posterior análise histológica, em seguida é feita apenas a dissecação dos vasos, liberação dos ligamentos e passagem dos fios de reparo. Este procedimento inicia-se com a dissecação da a. aorta abdominal e seu reparo com fitas cardíacas (fig. 02 nº 1), 1 a 2 cm acima da bifurcação das ilíacas.

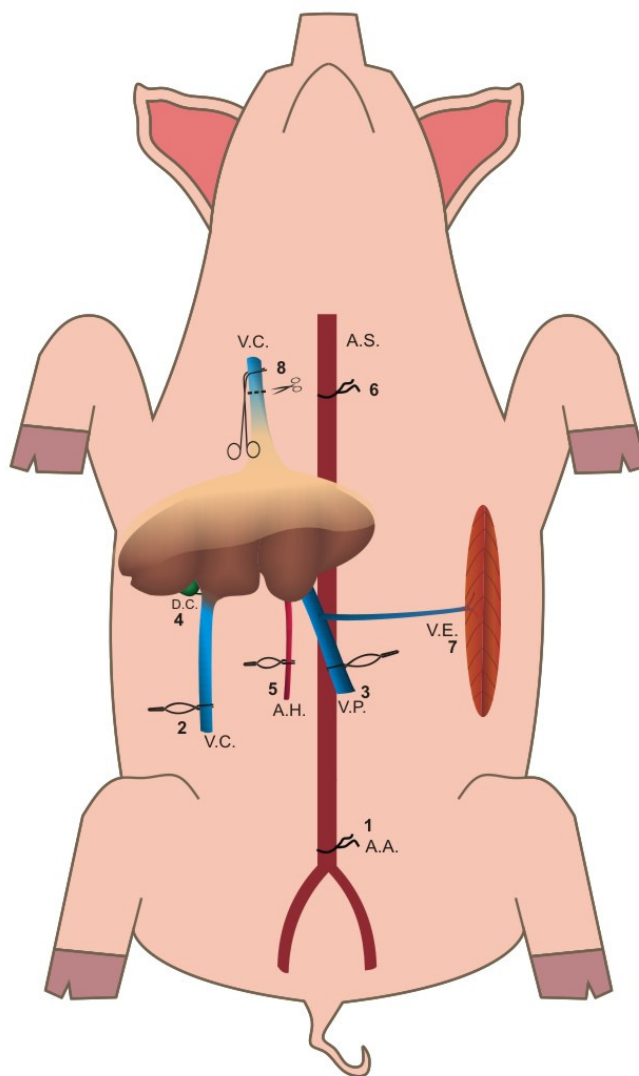


Figura 02 - Esquema dos tempos operatórios no animal doador.

Fonte: Arquivo pessoal.

Segue-se no sentido horário, abordando o pedículo hepático. (Fig. 03)

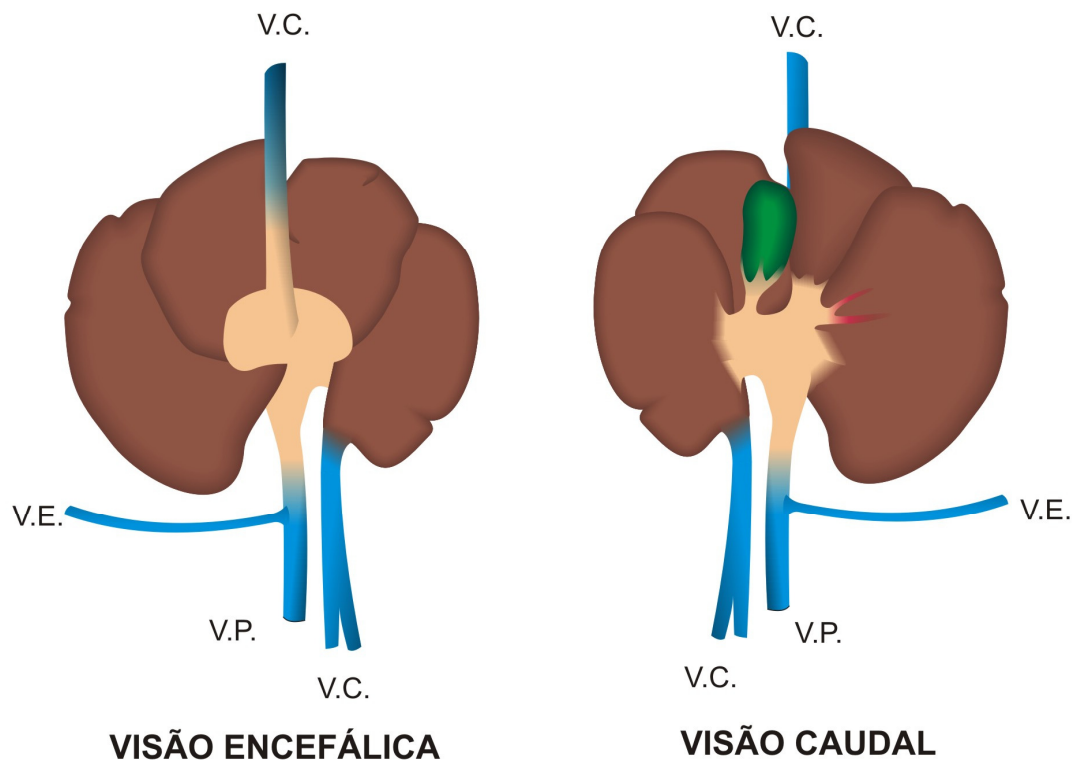


Figura 03 - Visão anatômica caudal e cranial do fígado suíno.

Fonte: Arquivo pessoal.

É realizada a dissecação e reparo frouxo da veia cava infra hepática (fig. 02 n° 2) com fio de seda 2-0, seguindo-se com a dissecação da veia porta e seus ramos afluentes (fig. 02 n° 3) e posterior reparo da mesma.

O ducto colédoco é dissecado, ligado e seccionado (fig. 02 n° 4). Por último faz-se o isolamento da artéria hepática e ligadura de seus ramos colaterais (fig. 02 n° 5). Neste momento inicia-se a anestesia do animal receptor. Após abordar o pedículo faz-se a secção dos ligamentos posteriores do fígado.

Faz-se então a dissecação e colocação de fita cardíaca na aorta supra hepática (fig. 02 n° 7). Para todas as ligaduras, a exceção da artéria aorta, na qual são utilizadas fitas cardíacas, serão utilizados fios de seda 2-0. Por fim, procede-se a dissecação, reparo da veia esplênica (fig. 02 n° 8).

Feito isso, o órgão deve ser preparado para a perfusão *in situ*. É então realizada a cateterização da veia esplênica com cateter de Nelaton nasogástrico n° 8, devendo a ponta do mesmo ser direcionada até o interior da veia porta por aproximadamente 2 cm em sentido cranial (fig. 04 n° 1).

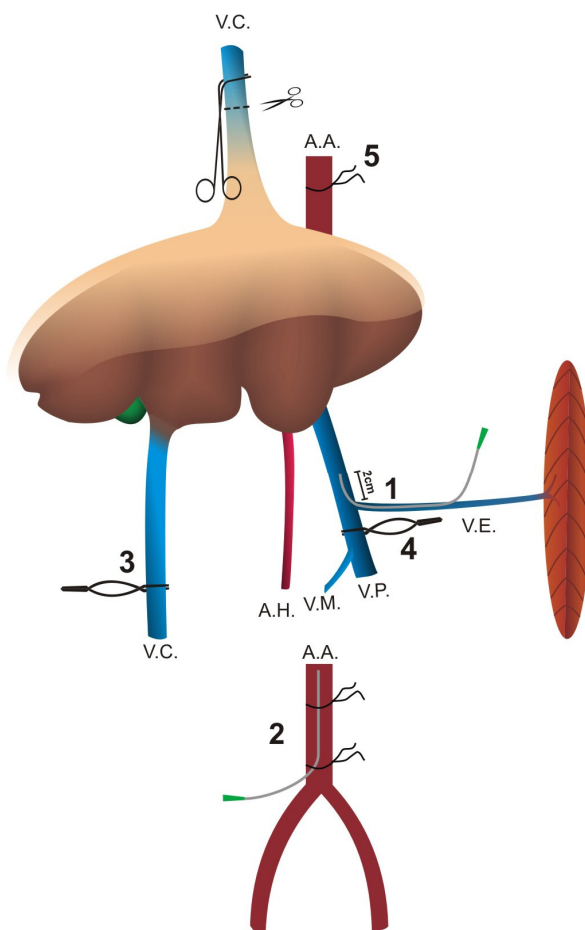


Figura 04 - Cateterização e ligaduras vasculares no animal doador.

Fonte: Arquivo pessoal.

Em seguida é cateterizada artéria aorta abdominal com sonda nasogástrica de nelaton nº 10. (fig. 04 nº 2). Para limitar o fluxo sanguíneo do fígado é realizada a ligadura da artéria aorta infra-diafragmática por sobre o cateter (fig. 04 nº 2).

Procede-se a abertura horizontal do diafragma, 2 cm acima da veia cava supra hepática, causando pneumotórax, neste momento, o anestesiologista deve aumentar a pressão de oxigênio. Através desse orifício, é introduzida uma pinça Satinsky que irá interromper o fluxo venoso da v. cava supra hepática a altura de 5 a 8 cm acima do diafragma. (fig. 02 nº 6).

A v. cava infra hepática é “*clampeada*” com auxílio de uma pinça “Bulldog” (fig. 04 nº 3), assim como a bifurcação da porta ao nível da veia mesentérica superior (fig. 04 nº 4). A Artéria aorta supra hepática é então ligada, cessando o fluxo arterial (fig. 04 nº 5).

É iniciada a perfusão de dois a três litros (dependendo do tamanho do animal) de soro fisiológico ou solução de preservação a 4° C pelos cateteres da artéria aorta e da veia esplênica retirando o sangue do fígado. Inicia-se neste momento a isquemia fria, devendo o tempo ser cronometrado.

Juntamente com o início da perfusão hepática secciona-se dentro do tórax, o mais distante do fígado possível, a veia cava supra hepática permitindo-se a saída do sangue e a solução irrigada para a cavidade torácica, da onde será coletada posteriormente para infusão no receptor.

Após a exanguinação hepática estar completa, notada por seu empalidecimento, os vasos já dissecados são seccionados, o mais distante possível do fígado, para que seja liberado o enxerto.

O diafragma que está em íntimo contato com a veia cava supra hepática deve ser seccionado em formato circular (fig. 5), tendo como centro o vaso em questão. Segue-se com a secção da v. porta, artéria hepática e por fim da v. cava infra hepática. O enxerto é então levado ao “backtable”.

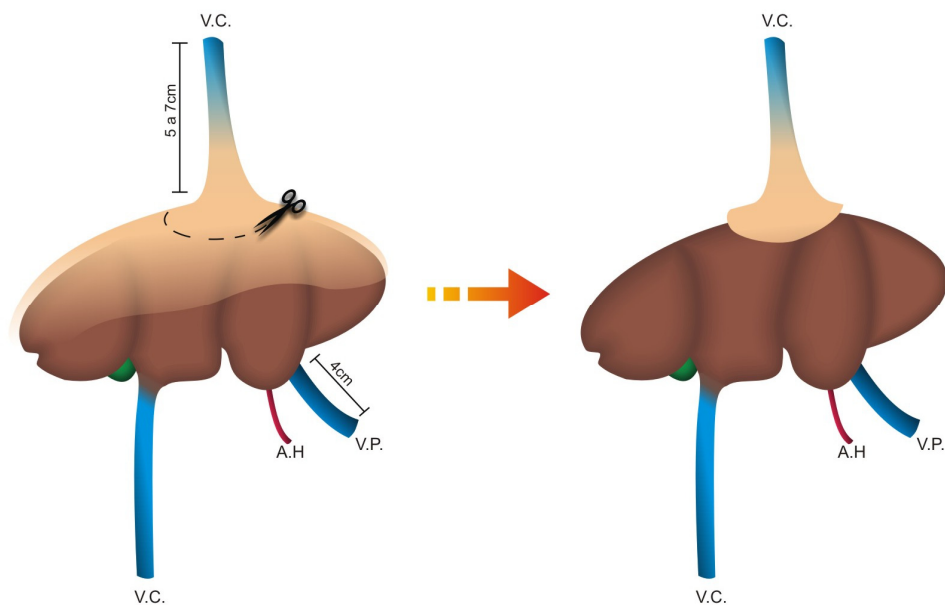


Figura 05 - Esquema do enxerto pós ressecção.

Fonte: Arquivo pessoal.

3.7.2.4 Preparo do enxerto ex-vivo (“*back-table*”):

Após ser devidamente retirado do animal doador, o fígado passa então para o “*back-table*”. O órgão é imerso em solução de preservação ou soro fisiológico 0,9% a 4° C para ser tratado.

Com o auxílio de seringas plásticas de 20cc é infundido delicadamente soro fisiológico através das veias, até que o efluxo seja límpido. Procede-se a abertura do fundo da vesícula biliar com aspiração do seu conteúdo.

O tratamento dos vasos é feito por sua dissecação cuidadosa, ligando tributárias e colaterais dos grandes vasos, preparando a boca anastomótica dos mesmos. Na veia cava inferior a boca deve ser cortada em um ângulo de 90° com o sentido original do vaso assim como na veia porta e na artéria hepática. A veia cava supra hepática deve ser cortada em um ângulo de 45°, sendo a porção posterior mais curta e a região anterior mais longa (Fig. 07, n°1).

Durante os procedimentos da fase de “*back-table*”, sempre que necessário, deve ser realizada a troca da solução fisiológica, visto que esta se torna turva pelo resíduo de sangue ainda presente no fígado dificultando a visibilidade do cirurgião.

Com relação ao seguimento de diafragma retirado junto com o fígado, é realizado chuleio semi-circular com vicryl 3-0 ao redor da veia cava supra- hepática, ligando-se assim as veias diafragmáticas (fig. 06).

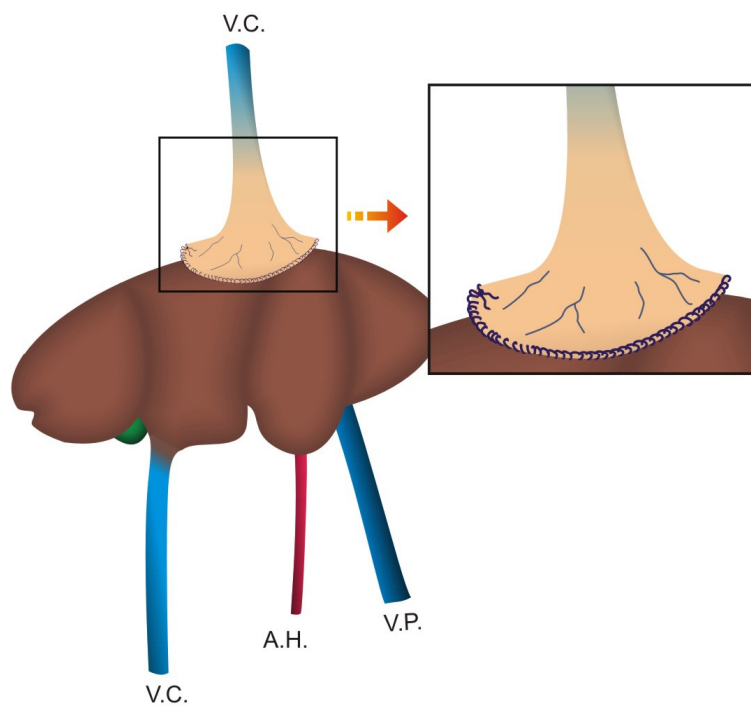


Figura 06 - Chuleio diafragmático.

Fonte: Arquivo pessoal.

Faz-se um ponto de ancoragem com um fio 6-0 biagulhado na borda posterior da veia cava que é mais curta e um fio 6-0 monoagulhado na borda anterior do vaso, sendo cada um dos fios envolvidos isoladamente por uma gaze e reparados sobre ela (Fig. 07).

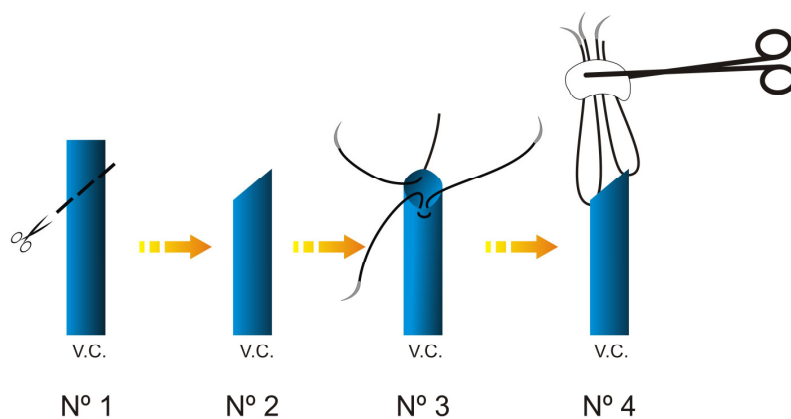


Figura 07 - Preparo da veia cava no "back-table".

Fonte: Arquivo pessoal.

Ao final do preparo do enxerto a veia cava infra hepática e a artéria hepática devem ser “clampeadas” com “Bulldogs” (fig. 08), permanecendo até o momento de suas respectivas anastomoses.

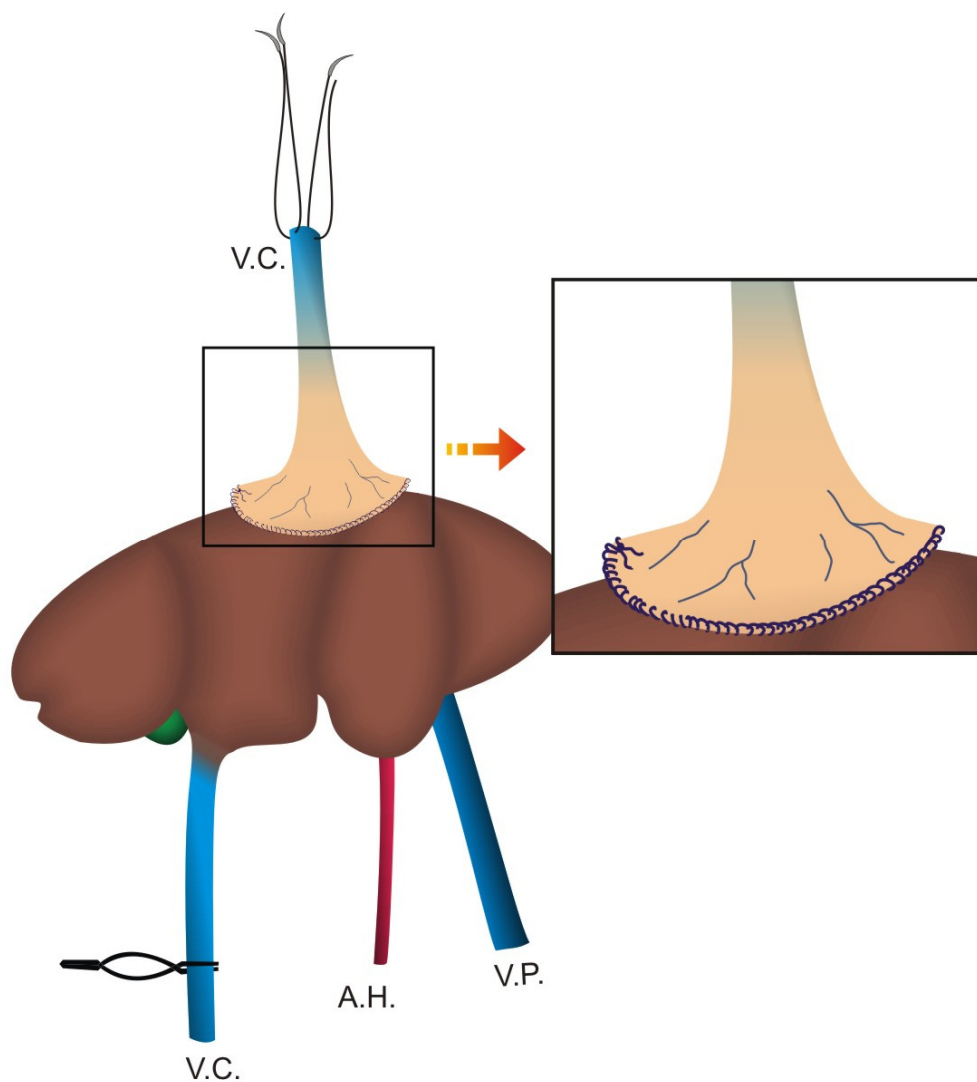


Figura 08 - Visão do enxerto ao final do “back-table”.

Fonte: Arquivo pessoal.

3.7.2.5 Operação do receptor:

Este animal deve passar pelos mesmos procedimentos de monitorização, anti-sepsia, anestesia e acesso jugular que o animal doador.

Realiza-se a laparotomia longitudinal mediana supra-umbilical. Após apreensão, delicada hemostasia, e exposição do campo operatório, aborda-se o pedículo hepático.

Inicia-se com a dissecação vascular sendo que, no receptor, esta deve ser realizada o mais próximo possível ao parênquima hepático, deixando os cotos vasculares longos.

Faz-se a dissecação da veia cava infra hepática (fig 9- 1), dissecação e ligaduras dos ramos colaterais da veia porta (fig 9- 2), artéria hepática (fig 9- 3) e ligadura e secção do ducto colédoco.

Faz-se então uma falsa ligadura nas veias frênicas, ficando estas frouxas neste momento (fig 9 - 4). Os ligamentos hepáticos são então seccionados, ficando o fígado preso somente pelos vasos.

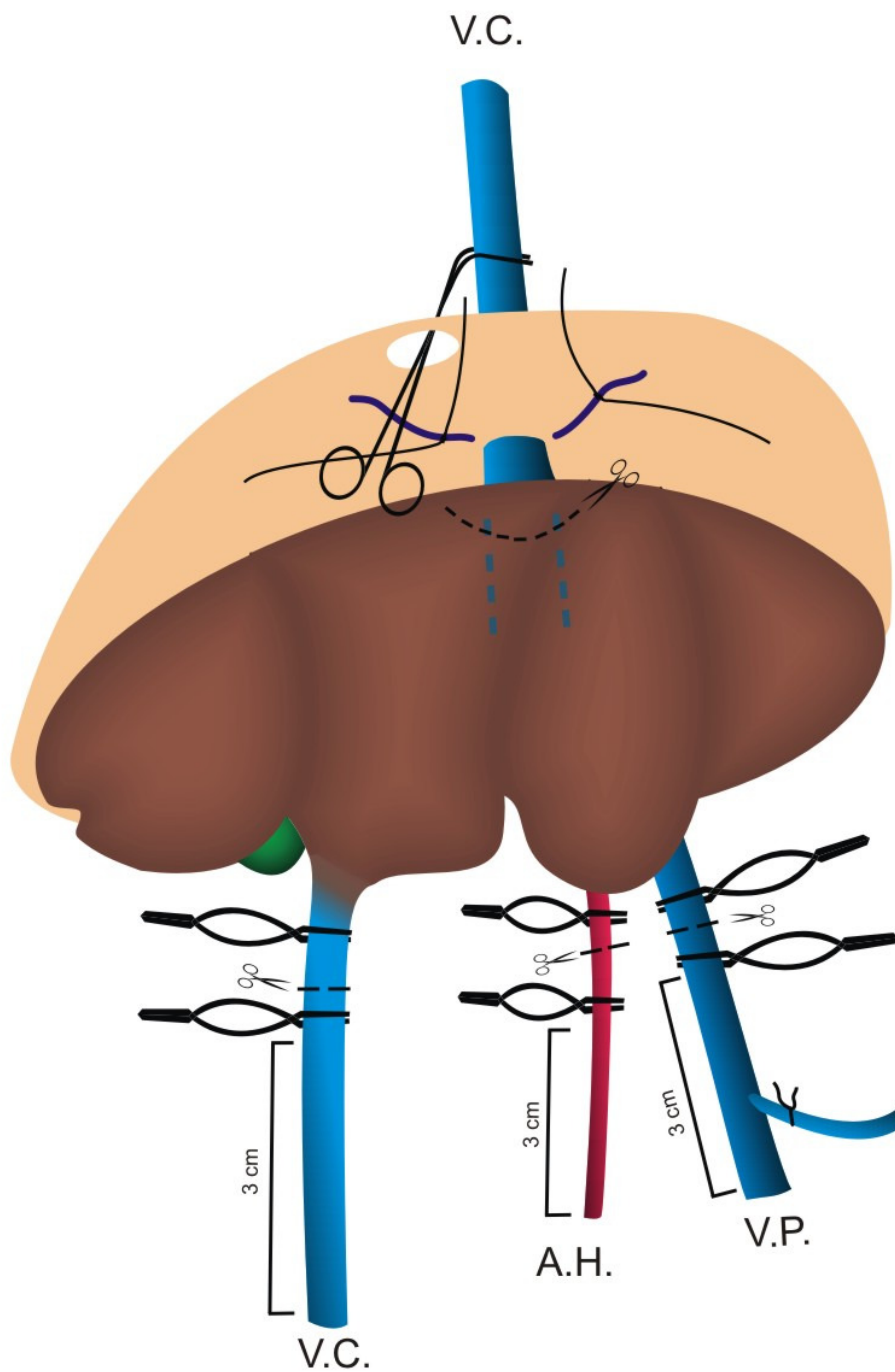


Figura 09 - Clampeamento das veias cava e porta e artéria hepática e confecção das falsas ligaduras das veias frênicas, para a exérese do fígado no animal receptor.

Fonte: Arquivo pessoal.

São infundidos 10 ml/kg do animal, de bicarbonato de sódio 8,4%, venoso pelo anestesista, após o que as veias: cava, infra hepática e porta, assim como a artéria hepática comum são “clampeadas” com pinças “Bulldog” (fig. 10 – 5,6,7) o mais próximo possível do parênquima hepático.

Realiza-se a abertura do diafragma para o pinçamento da veia cava supra hepática com auxílio de uma pinça Satinsky.

Tracionam-se as falsas ligaduras das veias frênicas e “clampeia-se” a veia cava supra hepática dentro do tórax, seccionando a mesma em localização abdominal, em sua emergência do parênquima hepático (fig 9 – 8).

Os demais vasos entre os “Bulldogs”, a veia cava infra hepática, veia porta e artéria hepática são seccionados (fig. 08). Remove-se então o fígado do receptor.

3.7.2.6 Implante do enxerto:

Primeiramente é feito o preparo da boca da veia cava supra hepática, sendo dissecado o segmento de fígado residual, retirando-se o parênquima hepático tendo o cuidado de manter íntegra a boca do vaso. Obtém-se uma boca circular da veia cava supra, no diafragma, e uma abertura lateral. É então realizada a sutura da abertura lateral adequando o tamanho da “boca” da cava do receptor ao da cava do enxerto. (Fig. 10)

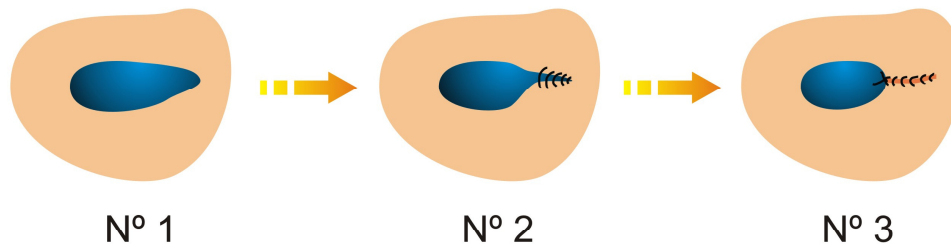


Figura 10 - Preparo da “boca” anastomótica da veia cava supra hepática do receptor (sutura diafragmática).

Fonte: Arquivo pessoal.

As anastomoses são iniciadas pela anastomose da veia cava supra hepática, seguida da veia porta, cava infra hepática e artéria hepática.

TÉCNICA GERAL DAS ANASTOMOSES

Dá-se início às anastomoses pelas paredes posteriores das veias com fio prolene vascular 6-0 biagulhado passando as duas agulhas de fora para dentro do vaso proximal a aproximadamente 1 mm da borda (Fig. 11 nº1).

Procede-se então a passagem das duas agulhas de dentro para fora na boca do vaso distal, amarrando o nó (Fig. 11 nº2, nº3).

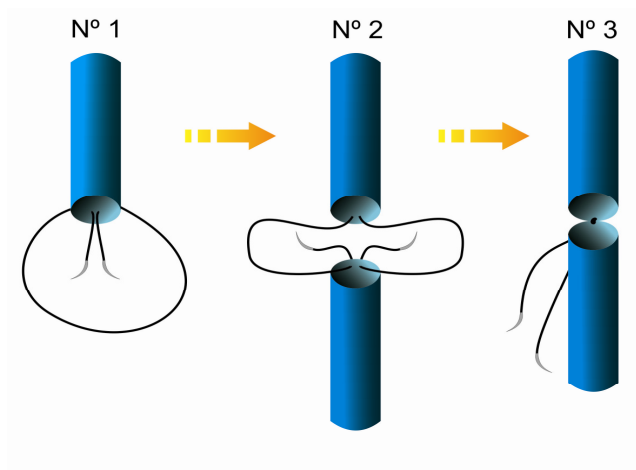


Figura 11 - Esquema da anastomose dos vasos.

Fonte: Arquivo pessoal.

Por traz do vaso passa-se uma pinça de mixer levando uma das pontas do fio de modo que fique uma ponta para cada lado da anastomose. (Fig. 12)

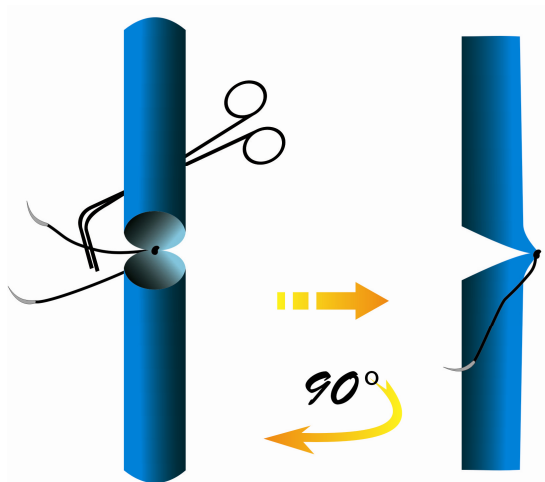


Figura 12 - Passagem de um dos fios por trás da anastomose.

Fonte: Arquivo pessoal.

Faz-se então chuleio contínuo com cada fio até que os chuleios se encontrem no ponto mais anterior da anastomose, realizando sua amarração. (Fig. 13) No chuleio deverá ser obedecida a seqüência fora dentro, dentro fora.

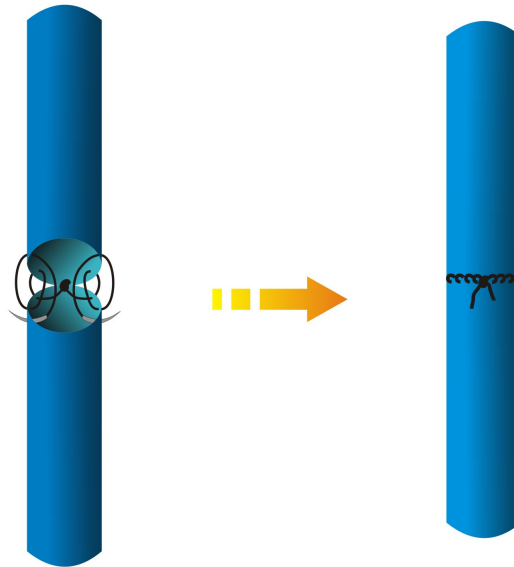


Figura 13 - Encontro dos chuleios no ponto mais anterior das anastomoses.

Fonte: Arquivo pessoal.

SEQUÊNCIA DAS ANASTOMOSES

O enxerto é posicionado no espaço subdiafragmático direito e a anastomose da veia cava supra hepática é realizada.

Para tal, inicia-se pelo fio biagulhado, sendo que as duas agulhas são passadas de dentro para fora, na borda posterior da boca da cava do animal receptor, sendo confeccionado o nó e passada uma das agulhas para cada lado da anastomose. Com o fio monoagulhado, procede-se um ponto na borda anterior da anastomose. É então posicionada uma sonda de nelaton nº 8 dentro do vaso, confeccionado o chuleio por ambos os lados da anastomose (Fig 14).

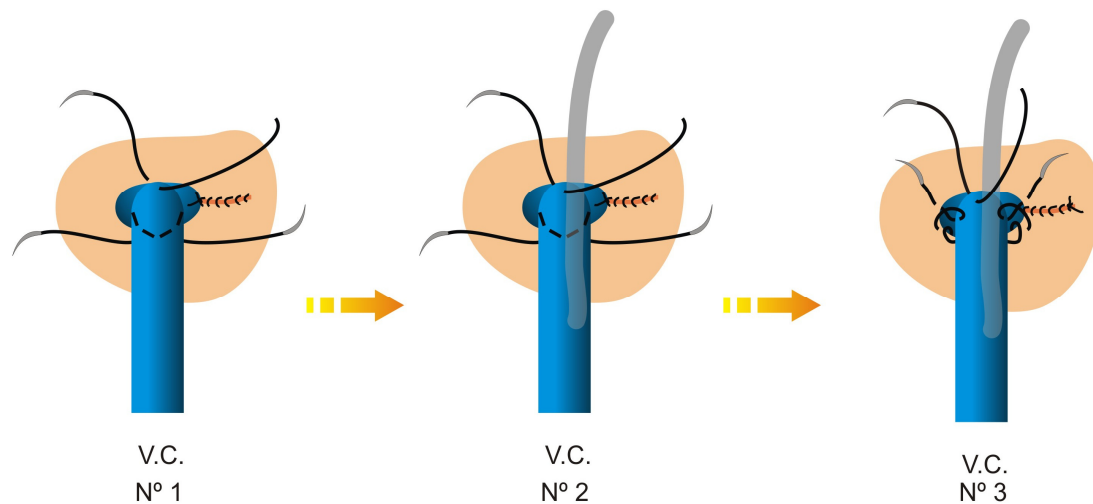


Figura 14 - Esquema da anastomose da veia cava supra hepática do animal receptor.

Fonte: Arquivo pessoal.

É então realizada a anastomose portal. Finalizadas as duas anastomoses é infundido 10 ml/kg do animal, de bicarbonato de sódio 8,4%, venoso pelo anestesista, sendo abertos o Satinsky da veia cava supra hepática e o “Bulldog” da veia porta por 10 segundos a cada minuto durante 5 minutos.

Após os 5 minutos será liberado definitivamente o fluxo portal havendo a perfusão sanguínea definitiva do enxerto o que finaliza a fase de isquemia.

Já com fluxo hepático portal presente, realiza-se anastomose da veia cava infra hepática e da artéria hepática do mesmo modo que a anastomose anterior. A sutura do diafragma é feita ao final da cirurgia com fio vicryl 3-0.

Por fim realiza-se colecistojejunostomia com vicryl 3-0 sendo posicionadas compressas úmidas sobre a incisão cirúrgica.

3.7.3 Pós-operatório:

Após 30 minutos do término da última anastomose realizou-se biópsia hepática e controle clínico de todos os animais submetidos ao transplante.

3.7.3.1 Histologia:

Trinta minutos após o enxerto, ainda com o animal vivo, foram coletados fragmentos do fígado medindo 0.5 / 0.5 cm, destinados à análise histológica, sendo cada peça identificada isoladamente, o material foi fixado em formaldeído a 10% durante 24 horas. O material foi processado pela técnica histológica de rotina para blocos de parafina incluindo as etapas de desidratação gradativas, diafanização, infiltração e embocamento em parafina das amostras.

A partir de cada bloco de parafina obteve-se 4 lâminas de cada animal, cortadas por micrótomo rotativo com 5 micras e posteriormente coradas pelas técnicas de Hematoxilina-Eosina, Tricômica de Gomori e Perls. As lâminas foram numeradas de acordo com o número do animal e do transplante.

As análises dos cortes histológicos foram realizadas em microscópio de luz binocular Olympus CX40 pelo mesmo patologista. O campo histológico de cada lâmina da biópsia foi avaliado, utilizando-se as objetivas de 4, 10 e 20 vezes de aumento e ocular de 20 vezes avaliando-se os pontos principais observados no projeto piloto: presença de infiltrado celular de linfócitos e eosinófilos, congestão vascular, edema, hemorragia, presença de pigmentos de hemossiderina, esteatose e necrose lítica.

Os critérios histológicos utilizados foram: necrose lítica hepatocitária, densidade do infiltrado inflamatório portal e septal, congestão sinusoidal e hemorragia. Cada item foi graduado de 1 a 3 cruces, da seguinte maneira: 1-Leve; 2-Moderado e 3-Acentuado.

A análise de todos os parâmetros acima citados foi realizada separadamente na região portal, zona 1, zona 2 e zona 3 do lóbulo hepático.

3.7.3.2 Eutanásia:

Após a coleta do material histológico e bioquímico realizou-se a eutanásia com injeção de 50 ml de Kcl 10% EV.

A carcaça foi descartada em lixo biológico envolvida em saco plástico hospitalar. Segundo normativa do COBEA.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo estatístico dos resultados obtidos foi realizado no Departamento de Bioestatística da UEPA.

De acordo com a natureza das variáveis, foi aplicada análise estatística comparativa, e utilizados os testes não paramétricos de Anova com correção de Bonferroni.

Em todos os testes, foi fixado em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 5\%$), o índice de rejeição da hipótese de nulidade sendo assinalados com um asterisco (*) os valores significantes.

Para possibilitar a análise estatística dos achados das lâminas histológicas foram considerados os seguintes valores: para achados ausentes: Valor numérico 1; para achados leves (+): Valor numérico 2; para achados moderados (++) : Valor numérico 3; para achados acentuados (+++) : Valor numérico 4.

4. RESULTADOS

Tabela 1 - Tempos das etapas operatórias dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Transplante	Etapas (tempo)				
	Captação	"Back-table"	Isquemia fria hepática	Fase Anepática Receptor	Cirurgia Receptor
1	87'	28'	225'	69'	183'
2	118'	31'	174'	66'	121'
3			Óbito		
4			Óbito		
5	66'	35'	218'	60'	126'
6	75'	38'	166'	68'	112'
7	76'	33'	211'	60'	117'
Média	84,4'	33'	198,8'	64,6'	142,6'

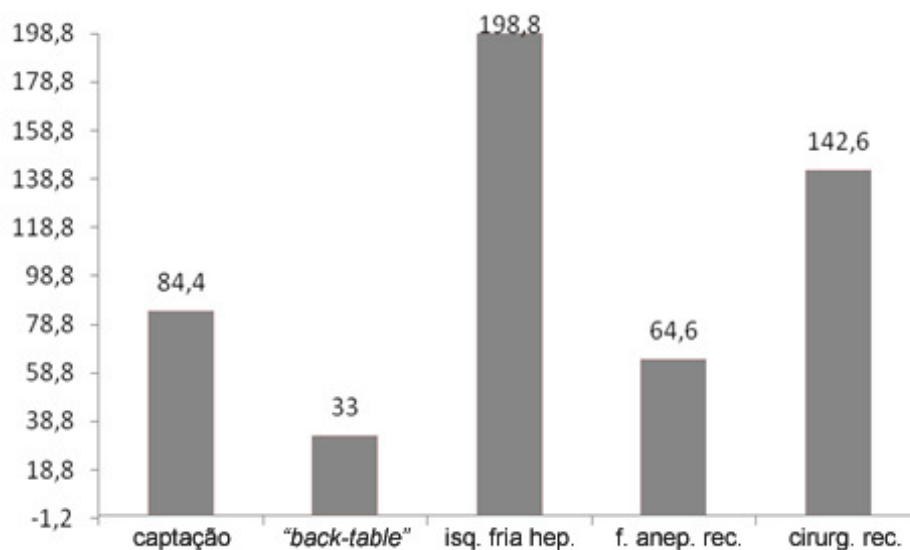


Figura 15 - Tempos das etapas operatórias dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 2 - Tempos cirúrgicos da cirurgia dos animais doadores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Transpl.	Etapas Doador (tempo)										
	Dis. a AO Abd.	Dis. VCIH	Dis. VP	Dis. Col	Dis. a Hep.	Sec. Lig. Hep.	Dis. a AO Sup.	Cat. v Esp.	Cat. a AO Abd.	Lig. AO sup.	Clamp. VC / VP/ a Hep.
1	3'	1'	2'	<1'	10'	10'	1'	9'	5'	<1'	<1'
2	3'	16'	11'	1'	2'	1'	3'	7'	1'	1'	1'
3	3'	4'	3'	1'	3'	4'	3'	8'	2'	1'	1'
4	1'	4'	7'	1'	4'	8'	3'	6'	2'	1'	<1'
5	2'	2'	20'	1'	5'	3'	3'	6'	4'	1'	1'
6	4'	7'	14'	2'	9'	2'	3'	8'	3'	1'	<1'
7	2'	8'	11'	2'	11'	4'	4'	7'	1'	1'	<1'
Média	2,5'	6'	9,7'	1,1'	6,2'	4,5'	2,8'	7,2'	2,5'	0,8'	0,4'

Transpl. : Transplante.

Dis. a AO Abd. : Dissecção artéria aorta abdominal.

Dis. VCIH : Dissecção veia cava infra hepática.

Dis. VP: Dissecção veia porta.

Dis. Col: Dissecção colédoco.

Dis. a Hep. : Dissecção artéria hepática.

Sec. Lig. Hep. : Secção ligamentos hepáticos.

Dis. a AO Sup. : Dissecção artéria aorta supra hepática.

Cat. v Esp.: Cateterização veia esplênica.

Cat. a AO Abd. : Cateterização artéria aorta abdominal.

Lig. AO sup.: ligadura aorta supra hepática.

Clamp. VC / VP/ a Hep. : "Clampeamento" da veia cava, veia porta e artéria hepática.

Tabela 3 - Tempos cirúrgicos da cirurgia dos animais receptores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Transpl.	Etapas Receptor (tempo)							Clamp. VC / VP/ a Hep. / VC Sup.	Prep. Bocas Anast.
	Dis. VCIH	Dis. VP	Dis. Col.	Dis. a Hep.	Sec. dos Ligam.	Dis. VC Sup.			
1	3'	5'	<1'	4'	10'	4'	1'	12'	
2	4'	5'	2'	9'	4'	4'	1'	12'	
3	3'	13'	2'	7'	4'	2'	1'	14'	
4	1'	5'	2'	9'	4'	5'	<1'	10'	
5	1'	8'	2'	9'	2'	2'	<1'	10'	
6	3'	3'	1'	6'	1'	1'	1'	9'	
7	4'	23'	2'	16'	5'	1'	<1'	12'	
Média	2,7'	8,8'	1,5'	8,5'	4,2'	2,7'	0,5'	11,2'	

Transpl. : Transplante.

Dis. VCIH : Dissecção veia cava infra hepática.

Dis. VP: Dissecção veia porta.

Dis. Col: Dissecção colédoco.

Dis. a Hep. : Dissecção artéria hepática.

Sec. Lig. Hep. : Secção ligamentos hepáticos.

Dis. VC Sup. : Dissecção da veia cava supra hepática.

Clamp. VC / VP/ a Hep. : “Clampeamento” da veia cava, veia porta e artéria hepática.

Prep. Bocas Anast. : Preparo das “bocas” anastomóticas.

Tabela 4 - Tempos cirúrgicos da confecção das anastomoses nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Transplante	Anastomose (tempo)	
	VCSH	VP
1	32'	10'
2	25'	23'
3		óbito
4		óbito
5	21'	18'
6	36'	15'
7	24'	12'
Média	27,6'	15,6'

VCSH: Veia cava supra hepática.

VP: Veia porta.

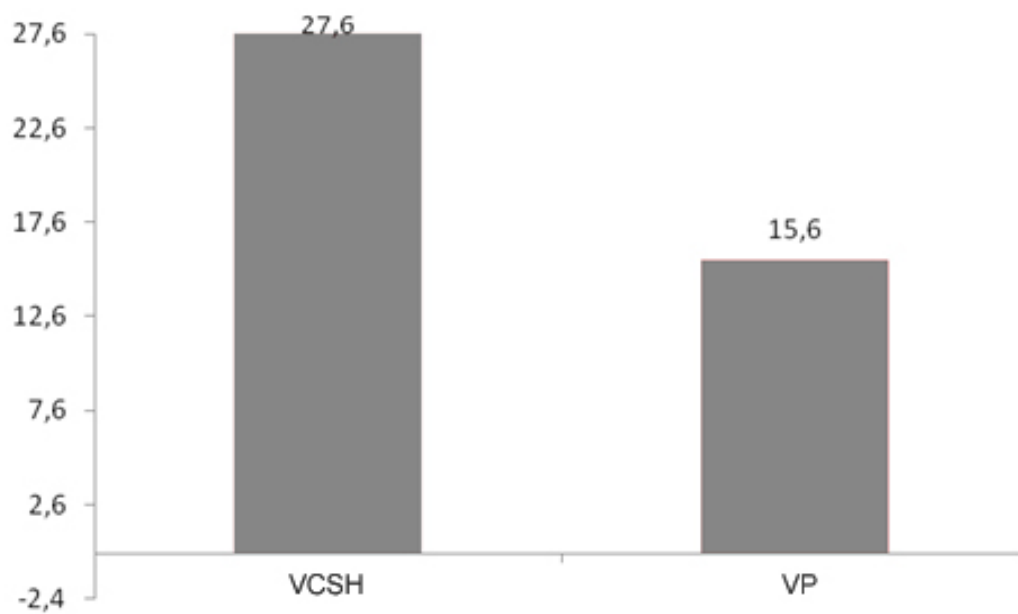


Figura 16 - Tempos cirúrgicos da confecção das anastomoses nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 5 - Complicações das cirurgias dos animais doadores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Transpl.	Complicações							Óbito
	Doador							
	Sangram.	Lacer. ramos pancreát.	Varição anat.	Prob. técnicos	Superf. Anest.	Instab. Hemod.	Parada Cardíaca	
1	X							
2	X		X					
3	X			X				
4	X					X		
5	X	X						
6	X	X						
7	X	X						

Transpl. : Transplante

Sangram. : Sangramentos

Lacer. ramos pancreát. : Laceração de ramos da artéria pancreática

Varição anat. : Variação anatômica

Prob. Técnicos : Problemas técnicos

Superf. Anest. : Superficialização da anestesia

Instab. Hemod. : Instabilidade hemodinâmica

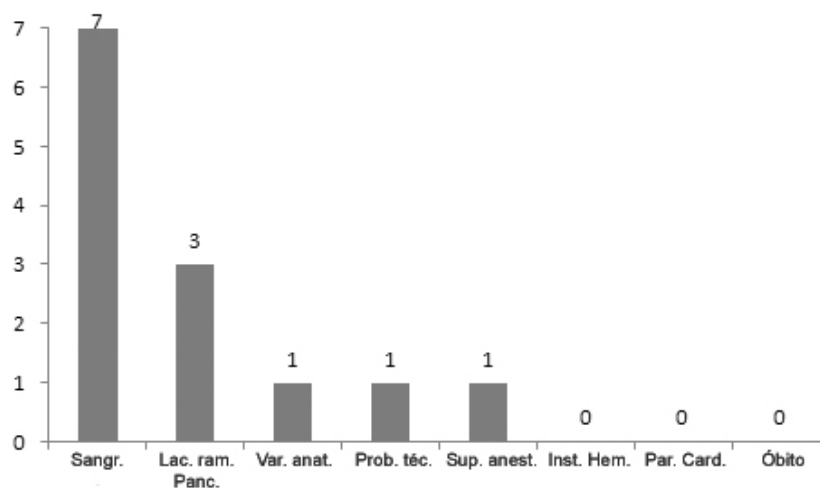


Figura 17 - Complicações das cirurgias dos animais doadores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 6 - Complicações das cirurgias dos animais receptores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Transpl.	Complicações							Óbito
	Receptor							
	Sangram.	Lacer. vasos pancreát.	Varição anat.	Prob. técnicos	Superf. Anest.	Instab. Hemod.	Parada Cardíaca	
1	X					X		
2	X							
3	X					X	X	
4	X			X		X	X	
5	X				X			
6	X					X	X	
7	X					X	XXX	

Transpl. : Transplante

Sangram. : Sangramentos

Lacer. ramos pancreát. : Laceração de ramos da artéria pancreática

Varição anat. : Variação anatômica

Prob. Técnicos : Problemas técnicos

Superf. Anest. : Superficialização da anestesia

Instab. Hemod. : Instabilidade hemodinâmica

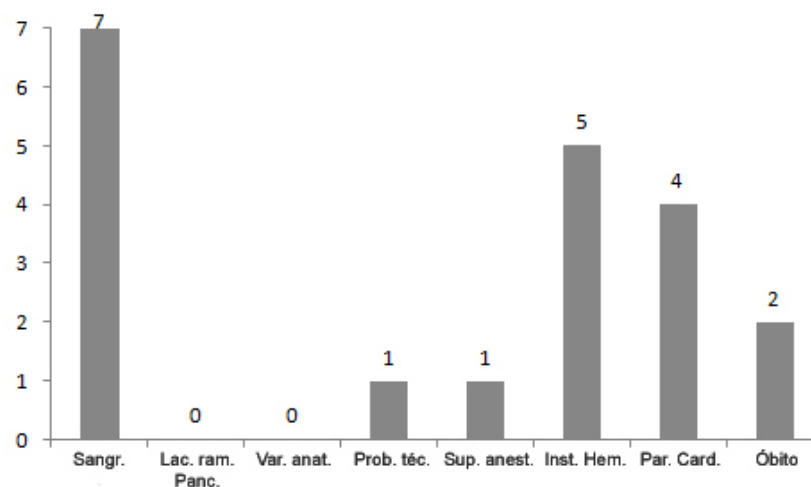


Figura 18 - Complicações das cirurgias dos animais receptores nos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 7 - Análise histológica das biópsias pós transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Microscopia		Pós-transplante				
		T1	T2	T5	T6	T7
Congestão vascular	Portal					
	Zona 1	+++	+	+++	+++	++
	Zona 2	++		++	++	++
Edema	Portal	+	+			+
	Zona 1					
	Zona 2					
Esteatose	Portal					
	Zona 1			++	++	+
	Zona 2	++	++	++	++	+
Hemorragia	Portal					
	Zona 1	+				+
	Zona 2					
Necrose lítica	Portal					
	Zona 1	+				+
	Zona 2					
Infiltrado	Portal	+	+			+
	Zona 1					
	Zona 2					
Hemossiderina	Portal	++	++			
	Zona 1	++	++			
	Zona 2	++	++			

+ Alteração leve

++ Alteração moderada

+++ Alteração acentuada

Tabela 8 - Congestão vascular observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Congestão	Pré-transplante			Pós-transplante		
	Portal	Zona1	Zona2	Portal	Zona1*	Zona2**
T1	1	1	1	1	4	3
T2	1	1	1	1	2	1
T5	1	1	1	1	4	3
T6	1	1	1	1	4	3
T7	1	1	1	1	3	3
Médias	1	1	1	1	3.4	2.6

Fonte:

P<0,05 (Anova x Bonferroni)

Zona 2 Pós > Zona 1 Pós > Demais zonas pré e pós (P<0,05)

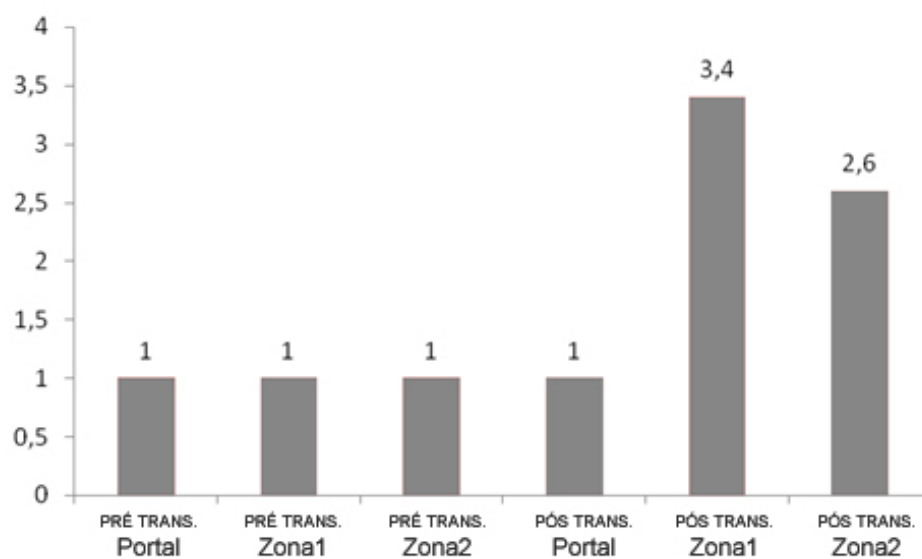


Figura 19 - Congestão vascular observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 9 - Edema observado nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Edema	Pré-transplante			Pós-transplante		
	Portal	Zona1	Zona2	Portal*	Zona1	Zona2
T1	1	1	1	2	1	1
T2	1	1	1	2	1	1
T5	1	1	1	1	1	1
T6	1	1	1	1	1	1
T7	1	1	1	2	1	1
Médias	1	1	1	1.6	1	1

Fonte:

$P < 0,05$ (Anova x Bonferroni)

Região portal Pós > Demais zonas pré e pós ($P < 0,05$)

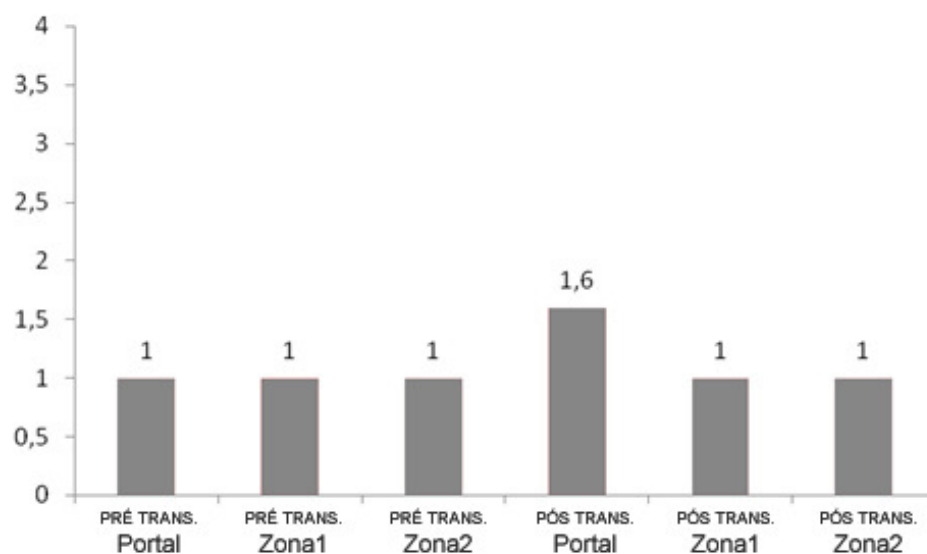


Figura 20 - Edema observado nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 10 - Esteatose observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Esteatose	Pré-transplante			Pós-transplante		
	Portal	Zona1	Zona2	Portal	Zona1*	Zona2**
T1	1	1	1	1	1	3
T2	1	1	1	1	1	3
T5	1	1	1	1	3	3
T6	1	1	1	1	3	3
T7	1	1	1	1	2	2
Médias	1	1	1	1	2	2.8

Fonte:

P<0,05 (Anova x Bonferroni)

Zona 2 Pós > Zona 1 Pós > Demais zonas pré e pós (P<0,05)

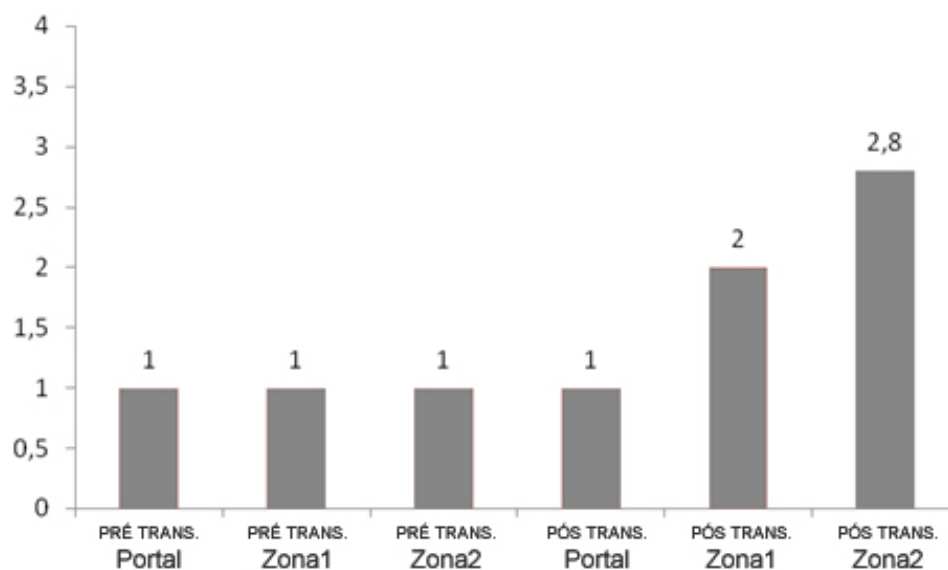


Figura 21 - Esteatose observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 11- Hemorragia observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Hemorragia	Pré-transplante			Pós-transplante		
	Portal	Zona1	Zona2	Portal	Zona1*	Zona2
T1	1	1	1	1	2	1
T2	1	1	1	1	1	1
T5	1	1	1	1	1	1
T6	1	1	1	1	1	1
T7	1	1	1	1	2	1
Médias	1	1	1	1	1.4	1

Fonte:
 P<0,05 (Anova x Bonferroni)
 Zona 1 Pós > Demais zonas pré e pós (P<0,05)

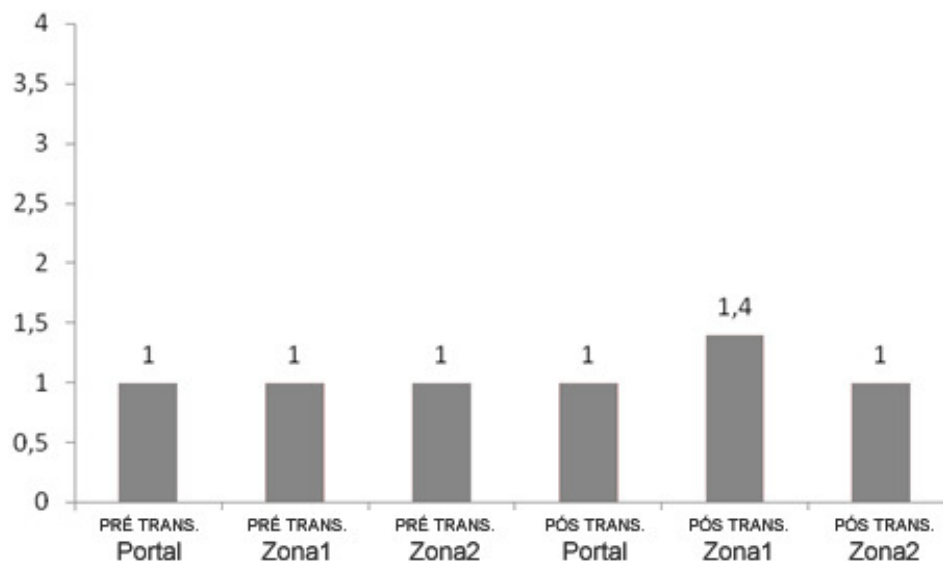


Figura 22 - Hemorragia observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 12- Necrose lítica observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Necrose lítica	Pré-transplante			Pós-transplante		
	Portal	Zona1	Zona2	Portal	Zona1*	Zona2
T1	1	1	1	1	2	1
T2	1	1	1	1	1	1
T5	1	1	1	1	1	1
T6	1	1	1	1	1	1
T7	1	1	1	1	2	1
Médias	1	1	1	1	1.4	1

Fonte:
 $P < 0,05$ (Anova x Bonferroni)
 Zona 1 Pós > Demais zonas pré e pós ($P < 0,05$)

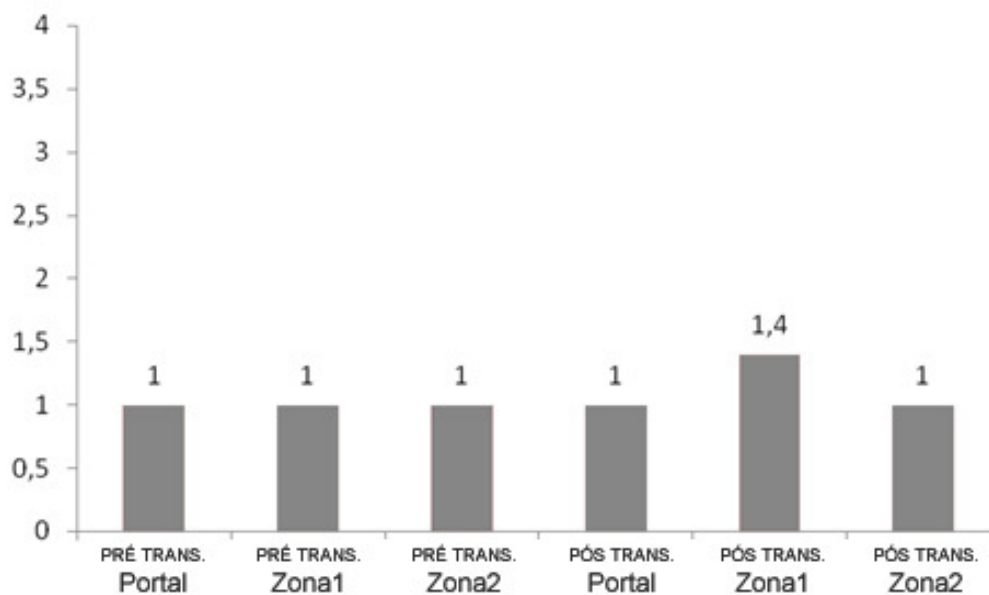


Figura 23 - Necrose lítica observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 13- Infiltrado celular observado nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Infiltrado celular	Pré-transplante			Pós-transplante		
	Portal	Zona1	Zona2	Portal	Zona1*	Zona2
T1	1	1	1	2	1	1
T2	1	1	1	2	1	1
T5	1	1	1	1	1	1
T6	1	1	1	1	1	1
T7	1	1	1	2	1	1
Médias	1	1	1	1.6	1	1

Fonte:
 P<0,05 (Anova x Bonferroni)
 Região portal > Demais zonas pré e pós (P<0,05)

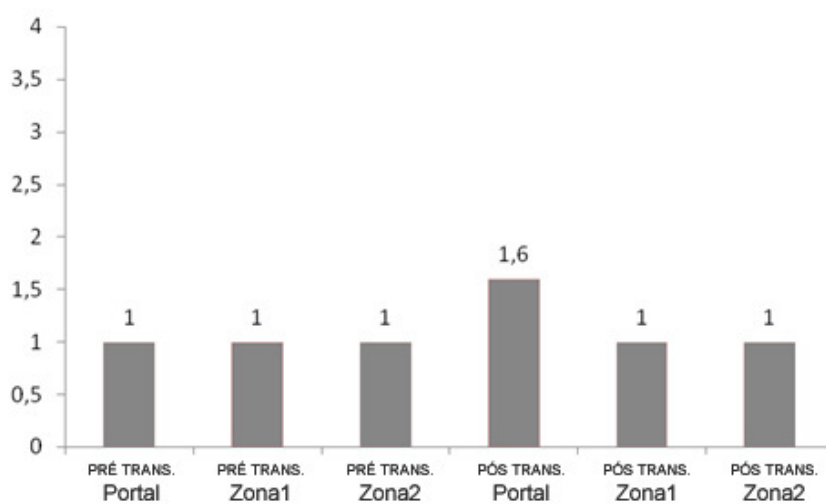


Figura 24 - Necrose lítica observada nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Tabela 14- Pigmentos de hemossiderina observados nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

Hemossiderina	Pré-transplante			Pós-transplante		
	Portal	Zona1	Zona2	Portal	Zona1	Zona2
T1	1	1	1	3	3	3
T2	1	1	1	3	3	3
T5	1	1	1	1	1	1
T6	1	1	1	1	1	1
T7	1	1	1	1	2	1
Médias	1	1	1	1.8	2	1.8

Fonte:
P= 0.1092 (Anova x Bonferroni)

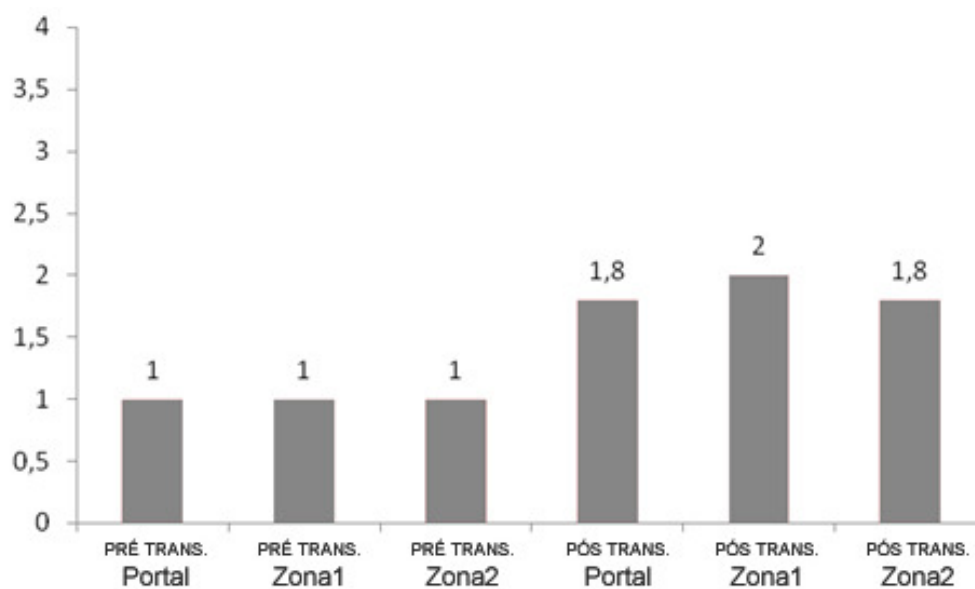


Figura 25 - Pigmentos de hemossiderina observados nas lâminas histológicas dos transplantes hepáticos em porcos realizados no LCE 2009.

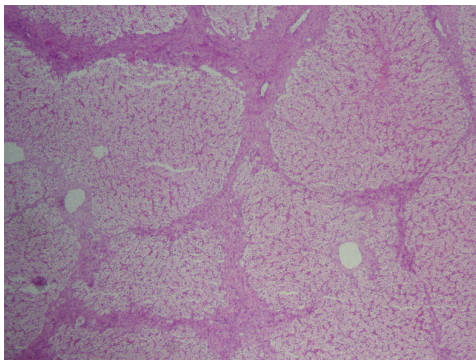


Fig. 26 - Microscopia óptica do fígado pré-transplante em pequeno aumento coloração HE.

Fonte: Arquivo pessoal.

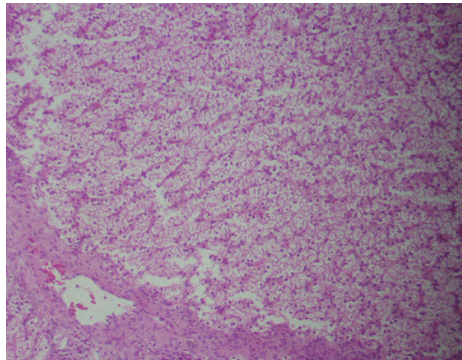


Fig. 27 - Microscopia óptica do fígado pré-transplante em grande aumento coloração HE.

Fonte: Arquivo pessoal.

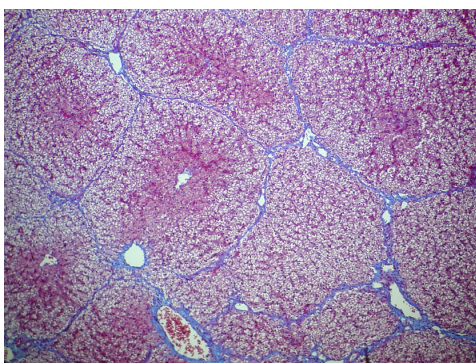


Fig. 28 - Microscopia óptica do fígado pré-transplante em pequeno aumento coloração Tricômica de Gomori.

Fonte: Arquivo pessoal.

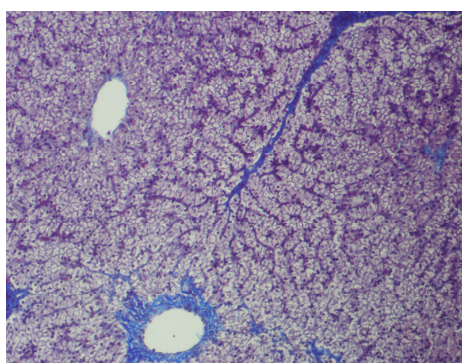


Fig. 29 - Microscopia óptica do fígado pré-transplante em grande aumento coloração Tricômica de Gomori.

Fonte: Arquivo pessoal.

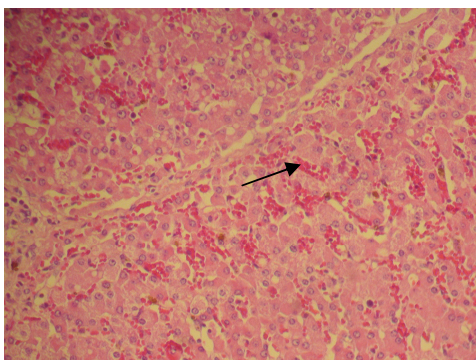


Fig. 30 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando congestão vascular, coloração HE.

Fonte: Arquivo pessoal.

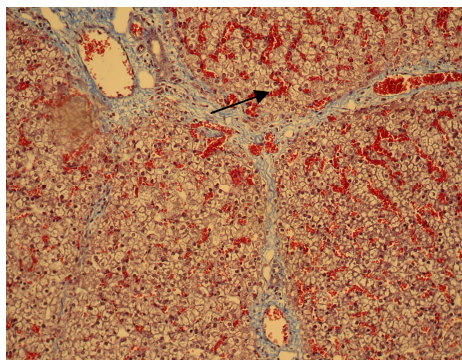


Fig. 31 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando congestão vascular, coloração Tricômica de Gomori.

Fonte: Arquivo pessoal.

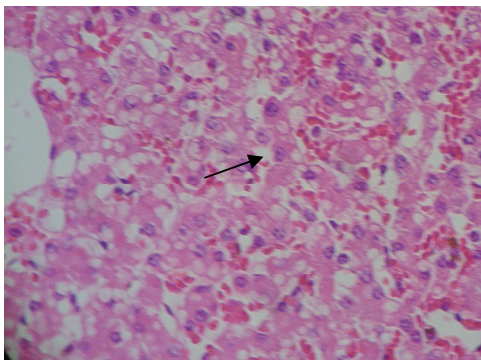


Fig. 32 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando esteatose e congestão vascular, coloração HE.

Fonte: Arquivo pessoal.

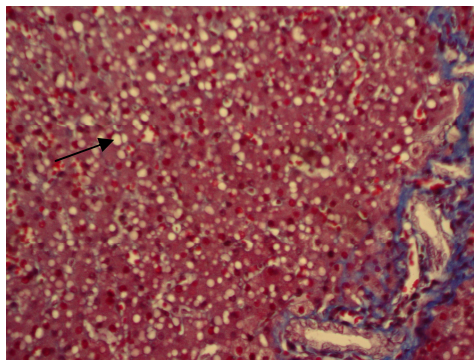


Fig. 33 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando esteatose, coloração Tricômica de Gomori.

Fonte: Arquivo pessoal.

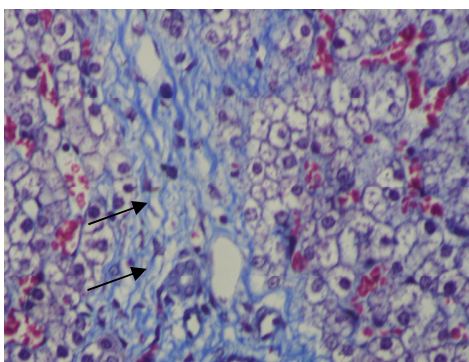


Fig. 34 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando edema no espaço porta, coloração Tricômica de Gomori.

Fonte: Arquivo pessoal.

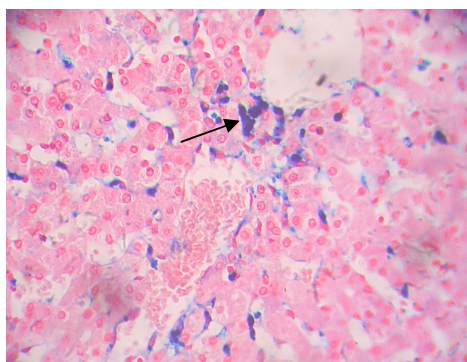


Fig. 35 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando pigmentos de hemossiderina, coloração Perls.

Fonte: Arquivo pessoal.

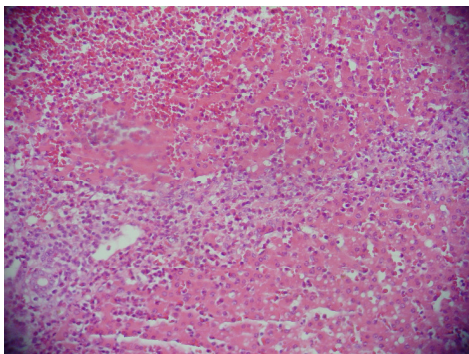


Fig. 36 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando área de hemorragia e necrose, coloração HE.

Fonte: Arquivo pessoal.

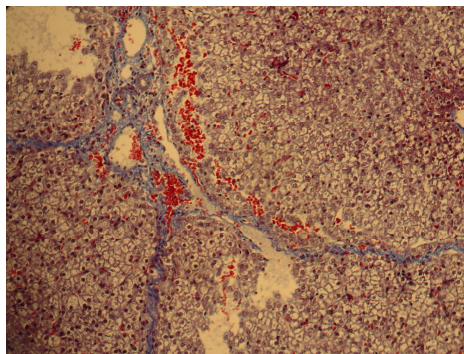


Fig. 37 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando área de hemorragia e necrose, coloração Tricômica de Gomori.

Fonte: Arquivo pessoal.

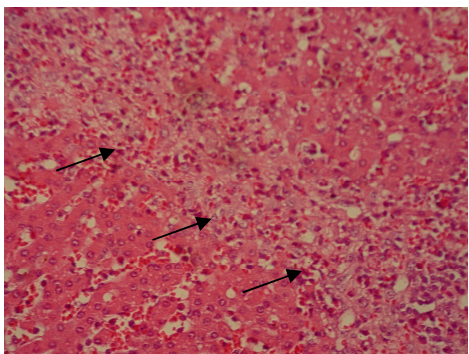


Fig. 38 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando infiltrado celular, coloração HE.

Fonte: Arquivo pessoal.

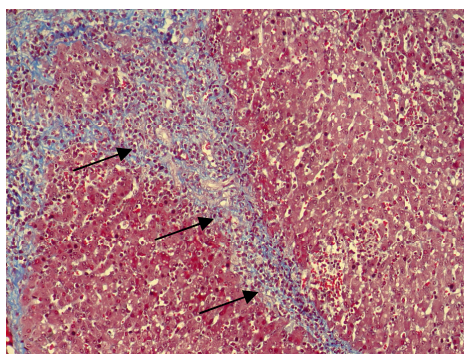


Fig. 39 - Microscopia óptica do fígado pós-transplante evidenciando infiltrado celular, coloração Tricômica de Gomori.

Fonte: Arquivo pessoal.

5. DISCUSSÃO

Desde o primeiro transplante hepático clínico realizado em 1963 nos Estados Unidos e em 1968 no Brasil, esta modalidade terapêutica tem sido utilizada de forma eficiente para uma variedade de doenças hepáticas agudas e crônicas em estágio terminal, para as quais nenhuma outra terapia satisfatória está disponível (TORRES et al., 2005).

Na evolução dos transplantes, os avanços na imunossupressão, técnica cirúrgica, anestesia e controle pós-operatório têm determinado um aumento nas taxas de sobrevivência pós-transplante. Atualmente, os pacientes submetidos ao transplante hepático podem alcançar uma sobrevivência de 93% até o terceiro mês, 88% no primeiro ano e 74% em cinco anos pós-transplante (TORRES et al., 2005).

Parte deste avanço é devido a programas de transplante hepático experimental, que tem sido uma das formas de treinar uma equipe especializada nos aspectos técnicos que este procedimento necessita, bem como a realização de pesquisas ligadas ao transplante (TORRES et al., 2005).

Na literatura há grande carência de trabalhos descrevendo a técnica de transplante hepático com detalhes, principalmente em suínos, o que permitiria análise da configuração anatômica, e a reprodução da técnica em centros especializados. Desta forma, a realização da presente pesquisa visa colaborar com a capacitação e preparo adequado dos profissionais que irão se dedicar à execução desta forma de tratamento cirúrgico.

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade do Estado do Pará (UEPA) e os transplantes realizados no Laboratório de Cirurgia

Experimental (LCE) da mesma Universidade. Foram obedecidos os princípios internacionais de pesquisa em animais do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, sendo as cirurgias supervisionadas por médico veterinário.

Para descrever a técnica operatória foi utilizada uma amostra de 14 porcos da raça Landrace, sendo este animal escolhido para servir de modelo experimental devido à semelhança anatômica das suas vias biliares e hepática com o homem assim como o cão, o que possibilita o treinamento de cirurgiões e residentes na técnica do transplante, entretanto o porco é menos sujeito a restrições éticas que o cão (TORRES et al., 2005). Os animais foram divididos em 7 animais doadores e 7 receptores, totalizando 7 transplantes.

Todos os porcos eram fêmeas devido à localização do órgão genital do macho na linha mediana, o que demanda maior cuidado na laparotomia.

Os animais apresentavam massa corporal entre 5 e 8 Kg o que, apesar de dificultar a técnica em comparação ao uso de animais de maior porte devido o menor calibre dos vasos nos animais utilizados, proporcionou maior economia com drogas e anestésicos durante o procedimento. O doador e o receptor eram provenientes da mesma ninhada para minimizar efeitos da transfusão intra operatória e, em futuros trabalhos, a rejeição do enxerto.

O LCE iniciou o protocolo de transplante hepático em suínos em 2005. Durante este período a equipe de estagiários e colaboradores de LCE iniciou seu treinamento, sendo realizados 47 transplantes até alcançar o nível técnico necessário ao desenvolvimento da técnica descrita.

Os procedimentos realizados foram divididos em três etapas: a captação do órgão do doador, uma segunda fase de “*back-table*” na qual o enxerto do doador é preparado para ser implantado no receptor e a terceira etapa realizada no receptor propriamente dito, na qual o órgão que teoricamente estaria doente é retirado e ocorre o implante do enxerto do doador previamente preparado no “*back-table*”. Para a execução destes procedimentos foram utilizados materiais cirúrgicos e anestésicos previamente descritos. Alguns detalhes técnicos a respeito da técnica desenvolvida necessitam ser discutidos.

O preparo do procedimento inicia-se na véspera, conferindo-se e testando-se os equipamentos utilizados na anestesia, no procedimento cirúrgico de captação, “*back-table*” e enxerto, assim como é necessário verificar tamanho e peso dos animais destinados ao procedimento para calcular as doses das drogas a serem administradas, avaliar seu estado de saúde e iniciar o jejum, a fim de evitar complicações como broncoaspiração ou dificuldades operatórias devido à plenitude gástrica, e escolher quem será o animal doador e o receptor já que o animal receptor deve ser maior que o doador para que um fígado relativamente pequeno seja implantado em cavidade um pouco maior que seu tamanho, facilitando a confecção das anastomoses vasculares.

Conferem-se as drogas necessárias ao procedimento anestésico, de manutenção assim como as drogas vasodilatadoras e vasoconstritoras que eventualmente possam ser utilizadas e os equipamentos de monitorização são testados.

Quanto ao “*back-table*” deve-se, na véspera, além de conferir e checar os equipamentos, esterilizar os instrumentais cirúrgicos e realizar a preparação do gelo. No mínimo 6 cubas de gelo devem ser cheias com água filtrada e colocadas em ambiente refrigerado ($<0^{\circ}$ C), para que no próximo dia esteja congelado.

No dia do transplante é necessário que sejam colocados 8 frascos de Soro Fisiológico (NaCl) 0,9%, para animais com o peso utilizado, em um “freezer” cerca de 1 hora antes do início da cirurgia, para que estejam a temperatura de aproximadamente 4°C no momento a ser realizada a fase do “back-table”.

Também deve ser preparada uma mesa próxima à do ato cirúrgico, coberta com um campo cirúrgico estéril e colocados sobre este, as bacias de aço inox, os instrumentais e materiais que serão necessários à realização do “back-table”.

Em relação ao procedimento cirúrgico, conferem-se e esterilizam-se todos os instrumentais e materiais necessários ao procedimento.

A indução anestésica se inicia ainda no viveiro do porco, com a administração de 1ml de atropina, visando minimizar o efeito de bradicardia e depressão respiratória causada pelo uso de 2mg/kg de xylasina associado a 1mg/kg de cetamina, buscando-se o relaxamento muscular e a sedação do animal, facilitando os procedimentos posteriores.

No trabalho de Prado Filho et al, a indução anestésica é feita apenas com a dose média 3,8mg/kg de xylasina e isso é tido como suficiente para uma boa indução. Provavelmente, a resposta metabólica do cão, animal utilizado no trabalho de Prado Filho, é diferente do porco, animal utilizado na presente pesquisa, pois no suíno se faz necessário a administração destas outras drogas além da xylasina, caso contrário, tem-se grande dificuldade na realização dos procedimentos seguintes, bem como o animal pode ir a óbito por bradicardia, caso não se administre a atropina.

Além disso, a dose de xylasina na pesquisa é inferior a dose feita no trabalho deste pesquisador, desta forma, pode se justificar a não utilização de outros medicamentos durante a indução, porém se deve ressaltar que a xylasina mesmo na dose preconizada pela literatura de 2mg/kg causa depressão respiratória e bradicardia (PRADO FILHO et al, 2000).

Ainda na indução, faz-se necessário o suporte respiratório mecânico controlado, com a intubação endotraqueal, quando possível, ou traqueostomia, a fim de se manter a saturação de O₂ a 98% e prevenir a parada cardio-respiratória por hipóxia.

É importante ressaltar as diferenças entre a anatomia do animal e do ser humano no que concerne a cavidade oral. Sendo a do porco mais alongada, houve inconvenientes à técnica de intubação orotraqueal. Segundo Massole (2003), a intubação em suínos é mais difícil do que nas outras espécies domésticas, uma vez que os estes apresentam a laringe longa e estreita.

Para contornar esta dificuldade foi realizado o posicionamento do animal em decúbito ventral, o que difere do posicionamento habitual para se proceder a intubação no ser humano: em decúbito horizontal dorsal, com hiperextensão do pescoço. Essa solução táctica deve sua utilidade ao fato da posição facilitar o rebaixamento da língua do animal, obtendo-se assim, uma melhor visualização da região da glote, facilitando o procedimento.

É feita a dissecação e cateterização da veia jugular externa esquerda e da artéria carótida externa esquerda, para a administração de medicamentos e pressão arterial média, respectivamente.

Na pesquisa de Meletti et al., é feita a intubação endotraqueal com respiração mecânica controlada, dissecação e cateterização das veias femurais direita e esquerda para administração de drogas, bem como da artéria femoral esquerda para aferição da pressão arterial média. Já no trabalho de Prado Filho et al., é feita somente a dissecação da veia cefálica com o mesmo objetivo.

As diferenças em relação às veias dissecadas e cateterizadas ocorrem, provavelmente, pela facilidade da abordagem destas veias nos cães, o que não ocorre nos porcos, sendo a de mais fácil acesso a jugular externa esquerda. Isso também é válido para a diferença na dissecação e cateterização arterial que ocorre em relação ao presente estudo e de Meletti et al..

A manutenção anestésica é realizada por meio de halotano, o qual é administrado por vaporizador Dräger, juntamente com oxigênio a uma pressão de 8 litros por minuto. Notou-se boa responsividade do porco a este anestésico, uma vez que a manutenção do plano anestésico se fez satisfatória, bem como não foram notadas alterações na pressão arterial média.

De acordo com Kallas et al (2001), o halotano se apresentou uma opção segura para anestesia em coelhos, sendo que em seu estudo notou-se a manutenção de uma PAM deprimida, entretanto sem maiores repercussões para o animal. Esse fato foi associado à utilização do halotano, uma vez que se sabe que este é um achado frequente na utilização deste anestésico.

Segundo estudo de Oliva (2000) em cães o sevoflurano associado ao óxido nítrico apresentou bons resultados no que diz respeito à frequência cardíaca assim como alterações biologicamente aceitáveis nos valores de pressão arterial. Este anestésico é um dos melhores halogenados, visto que não provoca alterações

cardiovasculares importantes. Contudo, sabe-se que este é nefrotóxico para ratos, não tendo sido comprovado ainda se este fato se estende aos suínos.

Não houve avaliação da recuperação anestésica uma vez que esta técnica foi desenvolvida para transplante hepático em porcos, sendo que o doador é submetido à eutanásia e o receptor também. Isso ocorre devido o estudo ainda se encontrar na primeira fase, na qual não se avalia a sobrevida.

A cirurgia propriamente dita inicia-se com uma laparotomia xifopúbica no animal doador, tendo a finalidade de expor totalmente os órgãos abdominais assim como a aorta abdominal próximo à sua bifurcação que precisa ser dissecada, assim como os vasos aferentes e eferentes ao fígado.

Após a realização da laparotomia xifopúbica coleta-se biópsia hepática do lobo direito para posterior análise histológica já no início do procedimento a fim de comparar esta amostra com a biópsia pós-transplante coletada 30 minutos após o procedimento para analisarmos as alterações histológicas sofridas pelo órgão em decorrência do período de isquemia e reperfusão.

Após esta coleta dá-se início a captação do fígado. Para essa captação o animal deve ser preparado de modo que o fígado possa receber uma solução de conservação ou, no caso, soro fisiológico gelado a fim de preservar esse enxerto na fase de isquemia fria, quando ele é retirado do animal e fica no “*back-table*” o que demora em torno de 1:00 h, dependendo da experiência do cirurgião.

Para infundir o fígado com a solução de conservação ou soro fisiológico é necessário dissecar a artéria aorta na região supra e infra hepática, por onde será introduzido cateter de nelaton nº 8, assim como a veia esplênica por onde é inserido

cateter de nº 6, dependendo do tamanho do animal, a fim de infundir-se soro gelado ou solução de preservação tanto pela artéria aorta quanto pela veia esplênica como o objetivo da preservação a frio, método de preservação padrão atualmente, (STRASBERG, 2005), reduzindo assim o metabolismo hepático com o intuito de se obter a máxima função do órgão após o transplante. O soro infundido pela aorta irriga o sistema arterial do fígado e o infundido pela esplênica irriga o sistema porta.

A dissecação dos vasos diverge da realizada por Torres et al.(2005). Adotamos o sentido horário, de modo a facilitar a memorização de uma sequência lógica, minimizando a ocorrência de erros e esquecimentos relacionados à abordagem do pedículo hepático. Inicia-se pela aorta abdominal, em seguida abordamos a veia cava infra hepática, a veia porta e o colédoco, que é ligado e seccionado por que não será utilizado na confecção da restauração do fluxo da via biliar que será restaurado através de uma colecistojejunoanastomose. Prossegue-se com a dissecação da artéria hepática, da aorta supra hepática (figura 02) e por último, para diminuir o tempo de isquemia, faz-se a abertura do diafragma, para se abordar a veia cava supra hepática.

Neste momento, devido ao pneumotórax induzido, o animal passa a apresentar sofrimento respiratório, e o anestesista deve então aumentar a pressão de oxigênio, a fim de evitar o colapso pulmonar. O pneumotórax causado pela abertura da caixa torácica, pode interferir sobremaneira na hematose, dificultando as trocas gasosas com aumento da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) e diminuição da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2). Isto foi evidenciado pela monitorização anestésica a qual os animais foram submetidos neste modelo experimental, indo ao encontro dos achados de trabalhos semelhantes em outros animais (KALLAS et al, 2001; BACCARIN et al, 1998).

Antes da secção da veia cava supra hepática é necessário fazer o “*clampeamento*” da artéria hepática, veia cava e veia porta. Nesse momento é

interrompido o fluxo sanguíneo para o fígado e começa o período de isquemia. É importante que nesse período o animal receba 10ml/Kg de bicarbonato de sódio 8,4% para corrigir a acidose.

Um cuidado necessário na técnica, antes de se retirar o fígado, é a dissecação dos ligamentos. O fígado do porco possui o ligamento coronário semelhante aos equinos, o ligamento falciforme que é muito curto ou ausente no adulto e está afixado ao diafragma, imediatamente ventral ao forame da veia cava, e o ligamento redondo presente nos animais jovens. Não estão presente nem o ligamento caudado nem o triangular (SISSON, GROSSMAN, 1986).

É necessário ter cuidado na dissecação dos ligamentos devido seu íntimo contato com o diafragma, já que qualquer movimento inadvertido pode causar o esgarçamento da cápsula de Glisson e sangramento no enxerto, o que poderia inviabilizar o seu implante no animal receptor. Para realizar esta secção o auxiliar deve tracionar delicadamente o fígado, para cima e para a esquerda, com muito cuidado para não esgarçar o ligamento.

Antes de iniciar a irrigação com soro gelado ou solução de conservação a artéria aorta supra hepática deve ser ligada, a aorta abdominal amarrada sobre o cateter e as veias porta e cava devem ser “*clampeadas*” para evitar que o soro que flui pela veia esplênica e pela aorta em direção ao fígado, reflua em sentido retrógrado pela veia porta e pela cava. Como isso o fluxo da solução de preservação ou soro fisiológico se dá através do parênquima hepático e é eliminado através da veia cava supra hepática (figura 04).

Após iniciar a irrigação, o fígado começa a mudar de coloração, empalidecendo devido à infusão de soro gelado ou solução de preservação. Deve-se seccionar a veia cava superior em torno de 6 a 7 cm acima do diafragma, para

que se obtenha coto com tamanho suficiente a facilitar a anastomose no receptor (figura 05).

Na secção e retirada do enxerto do doador é necessário ter cuidado no momento da abertura do diafragma a 3 a 4 cm da veia cava superior onde é feito um corte circular tendo como centro o vaso em questão (figura 5). Esse corte é fundamental para que sobre um segmento de diafragma ao redor de toda a veia, já que temos no diafragma 3 veias que necessitam ser ligadas através de um chuleio (figura 06) confeccionado para evitar possíveis sangramentos retrógrados após a reperfusão do enxerto.

É importante salientar que no enxerto todos os cotos vasculares fiquem o mais longos possível, em torno de 3 cm, para permitir que esse enxerto, no momento do implante no receptor, tenha cotos vasculares longos o suficiente para a realização mais confortável possível das anastomoses.

Após ser devidamente retirado do animal doador, o fígado passa então para o “*back-table*”. O órgão é imerso em solução de preservação ou soro fisiológico 0,9% a 4° C para ser tratado. É importante que esse soro esteja a 4°c por que o fígado não pode entrar em contato diretamente como o gelo, sob pena de perda de parênquima por congelamento. Na bacia inferior é depositado gelo para manter a temperatura (figura 01).

Este procedimento visa manter o órgão em isquemia fria para melhor preservação da viabilidade celular e o preparo das “bocas” anastomóticas. A colocação do fígado imerso em solução de conservação, além de aumentar as chances de viabilidade tecidual também facilita a manipulação e tratamento dos vasos que é feita através de sua dissecção cuidadosa, ligando-se tributárias dos grandes vasos.

Com o auxílio das seringas plásticas de 20cc é infundido delicadamente soro fisiológico através das veias para a retirada do sangue residual intra-hepático, além disso, podemos verificar a presença de vazamentos por pequenas tributárias e ligá-las. Injeta-se primeiramente através da veia porta e depois da veia cava inferior e por último através da veia cava superior.

Durante os procedimentos da fase de “*back-table*”, sempre que necessário, deve ser realizada a troca da solução fisiológica, visto que esta se torna turva pelo resíduo de sangue ainda presente no fígado e pode dificultar a visibilidade do cirurgião.

Após a primeira lavagem do fígado deve-se abrir o fundo da vesícula em um segmento de 1 cm, o que provocará derramamento de bile no soro que deverá ser trocado.

Inicia-se o cuidado dos vasos pelos ramos colaterais que possivelmente possam estar abertos e tratam-se as “bocas” anastomóticas. Na veia cava infra hepática a “boca” deve cortada em um ângulo de 90° com o sentido original do vaso, assim como na veia porta e na artéria hepática. A veia cava supra hepática deve ser cortada em um ângulo de 45°, sendo a porção posterior mais curta e a região anterior mais longa, para evitar a angulação do vaso após a sua anastomose (Figura 07).

Após o preparo das “bocas” de todos os vasos as aderências são limpas. Ao final deve-se fazer o chuleio no segmento do diafragma que foi retirado para vedar os vasos diafragmáticos que geralmente localizam-se às 2, 5 e 10 horas. Devem-se passar os fios da veia cava supra hepática para facilitar o implante sendo utilizado um fio de prolene vascular 6-0 biagulhado na borda posterior que é mais curta e um fio 6-0 monoagulhado na borda anterior do vaso. Os fios devem ser passados ainda

no “*Back-table*”, pois facilitarão o início da anastomose da veia cava supra hepática, diminuindo o tempo de realização da mesma (figura 07).

Ao final do preparo do enxerto a veia cava infra hepática e a artéria hepática devem ser “*clampeadas*” com pinças “*Bulldogs*”, ai permanecendo até o momento de suas respectivas anastomoses para facilitar o seu posicionamento no receptor e evitar hemorragias quando da reperfusão pela veia porta.

Inicia-se então a operação do receptor que deve passar pelos mesmos procedimentos de monitorização, de anti-sepsia, anestesia e acesso jugular e carotídeo que o animal doador, já que a monitorização adequada mostra-se essencial para o controle hemodinâmico peri-operatório.

A cirurgia propriamente dita começa por uma laparotomia xifumbilical, esta incisão não necessita ser tão extensa quanto à do animal doador devido não abordarmos a artéria aorta tanto pélvica como supra hepática, assim como a veia esplênica.

A dissecação vascular segue o trajeto da mesma forma que no doador, sendo que no receptor esta deve ser realizada o mais próximo possível ao parênquima hepático deixando-se uma distância dissecada no vaso, em torno de 3 cm, pois nesse animal é necessário deixar os cotos o mais longo possível para que, junto com os cotos longos do fígado do animal doador, tenha-se uma maior facilidade para realizar as anastomoses.

O ducto colédoco do animal é ligado e seccionado, após o que são dissecados os 3 vasos, veia cava infra hepática, veia porta e artéria hepática.

Para a ressecção do fígado do animal receptor, faz-se o “*clampeamento*” da veia cava supra, procedendo-se a abertura do diafragma para inserir uma pinça Satinsky que irá evitar o sangramento de retorno.

A retirada do fígado é um pouco diferente do doador já que antes de “*clampear*” a veia cava supra e as veias porta e cava superior é necessário preparar a veias diafragmáticas de modo que não haja sangramento de retorno por estas veias, por que dificulta sobremaneira a anastomose. Para isso, faz-se uma falsa ligadura nas veias frênicas, tanto do lado direito quanto do lado esquerdo (Figura 09). Essa falsa ligadura é mantida tracionada durante toda a primeira anastomose do enxerto que é a da veia cava supra hepática. Logo após ter sido finalizada a anastomose pode-se retirar as falsas ligaduras deixando essas veias fluírem.

Outro cuidado necessário na retirada do órgão, devido à necessidade de deixar o coto o mais longo possível, é retirar parte do parênquima hepático junto com a veia cava supra hepática, devido esta ser bastante curta, em torno de 0,5 cm na sua porção abdominal (figura 09).

Após a retirada do enxerto, o pequeno segmento hepático que permanecerá afixado à veia cava supra hepática deverá ser dissecado, restando somente a “boca” da veia cava supra hepática na qual será realizada a anastomose.

Realiza-se o “*clampeamento*” da veia porta, da artéria hepática e a ligadura do colédoco. Aguarda-se 2 a 3 minutos para que o sangue do fígado saia pela veia cava superior. Após o que se aplica uma pinça de Satinsky na veia cava superior e, neste momento, pode-se fazer a secção das veias cava supra hepática, infra hepática, da veia porta e da artéria hepática, retirando assim o fígado que teoricamente estaria doente do animal receptor.

É importante ressaltar que antes de ser feito o “*clampeamento*” final o animal deve receber 10 ml por Kg de peso de bicarbonato de sódio 8,4% visando minimizar a acidose da fase anepática.

A injúria de isquemia e reperfusão está associada com um aumento de rejeição aguda, não função primária do enxerto, assim como pobre função tardia, levando à perda do enxerto (MOOD, 2007). Várias estratégias tem sido descritas para prevenir a injuria de isquemia e reperfusão em transplantes de órgãos sólidos (MOOD, 2007). Dentre elas temos a utilização dos tampões que funcionam como a primeira linha de defesa do organismo contra variações na concentração de íons hidrogênio, sendo o bicarbonato o tampão mais importante no meio extracelular (YAMASHITA, 2001).

Na fase anepática, a oclusão da veia cava inferior e veia porta acarreta queda do retorno venoso cardíaco em torno de 50%, devido à perda do fluxo venoso dos membros inferiores e território esplâncnico levando ao acúmulo de metabólitos ácidos no leito congesto. Posteriormente, estes metabólitos intensificam o quadro hipotensivo (LEITE, BENITEZ E GOMIDE DO AMARAL, 1991).

Retirado o fígado do animal receptor, prepara-se o mesmo para receber o enxerto que está no “*back-table*”. É feito então o preparo das “bocas” anastomóticas e do segmento de fígado que ficou na cava supra hepática, ou seja, deve-se retirar o parênquima hepático tendo o cuidado de manter íntegra a “boca” do vaso.

Obtém-se uma “boca” circular da veia cava supra colada ao diafragma, só que uma abertura lateral esquerda também será obtida (Figura 10). É fundamental que seja suturada essa abertura lateral de modo a adequar o tamanho da “boca” residual ao tamanho da “boca” da veia cava supra hepática do doador. Após a realização da sutura da abertura lateral, o enxerto é trazido do “*back-table*” sendo colocado sobre

as alças intestinais que devem ser tracionadas pelo auxiliar, formando uma cavidade na qual o fígado será posicionado.

Tem-se 2 fios, um biagulhado na borda posterior da veia cava supra hepática do enxerto e 1 monoagulhado na borda anterior. O primeiro ponto a ser dado é o ponto posterior. O fio biagulhado é passado com o ponto de dentro para fora na borda posterior da veia cava supra do receptor, confeccionando-se o nó que irá everter a borda do vaso (Figura 11).

Posteriormente com uma pinça Satinsky se apreende uma das pontas do fio biagulhado e passa-se para o lado oposto, ficando uma agulha para cada lado do vaso (Figura 12), sendo que cada fio irá realizar a anastomose de um lado da “boca” do vaso. Depois disso dá-se o ponto da borda anterior com o fio monoagulhado, para que as duas metades anastomosadas pelo chuleio fiquem exatamente iguais (Figura 13). Feito isso, tem-se um ponto atrás com fio biagulhado e um ponto anterior com fio monoagulhado, passa-se então uma sonda nasogástrica nº 6 ou 8 por dentro do coto do enxerto para que a “boca” da veia cava fique sempre aberta, facilitando a anastomose, evitando que a parede oposta do vaso seja suturada por engano. Essa sonda é mantida até o final da primeira sutura, quando então é retirada para ser realizada a segunda sutura (Figura 14).

Inicia-se então a sutura pela parede do lado esquerdo da anastomose, vindo desde a parede posterior até o ponto anterior, com chuleio contínuo, onde esse fio deve ser reparado por uma pinça de reparo e uma gaze. Devido esses fios serem muito finos, 5-0 ou 6-0, a gaze deve envolver o fio e o reparo deve ser realizado por cima da desta para evitar que a pinça o corte. Inicia-se então o segundo chuleio, ou seja, o chuleio do lado direito da veia cava superior.

O chuleio é feito da parte posterior até a região anterior, ao final esse fio será amarrado ao fio que fez o chuleio do lado oposto, ou seja, o lado esquerdo da veia. Finalizado os chuleios a pinça Satinsky é ainda mantida dentro do tórax segurando a veia cava superior hepática do animal que está recebendo o enxerto. A veia cava ainda não pode ser solta devido à grande possibilidade de embolia aérea.

Passa-se então a segunda anastomose, da veia porta, esta é mais simples sendo realizada com fio 6-0 biagulhado e um ponto de reparo na borda oposta. Uma sonda é posicionada dentro da veia, para mantê-la aberta. Realiza-se o chuleio do lado esquerdo e em seguida do lado direito, do mesmo modo como fora feito na veia cava supra hepática. Finalizado o chuleio estamos com as anastomoses da veia cava supra e porta realizadas, faltando a anastomose da veia cava infra hepática e da artéria hepática.

Neste momento solta-se o “*clamp*” da veia porta por 10 segundos a cada um dos cinco primeiros minutos, deixando que haja fluxo sanguíneo para dentro do enxerto. Este refluxo escalonado é realizado a fim de dar tempo de enzimas neutralizadoras dos radicais livres, como a superóxido desmutase serem liberadas dentro do fígado e, com isso, neutralizar grande parte dos radicais livres produzidos durante a fase de isquemia, finalizando o tempo da isquemia fria.

Após o sangue começar a perfundir o enxerto, este imediatamente muda de cor e também se pode observar na anastomose da veia cava supra que o ar contido no enxerto é eliminado através de pontos da anastomose. Com o aumento da pressão venosa os pequenos orifícios entre os pontos tendem a fechar já que o vaso traciona o chuleio e com isso tencionam os pontos da anastomose.

Dependendo da técnica e da experiência de quem realizou a anastomose pode-se ter alguns orifícios com sangramento residual, que normalmente são

obliterados após dois ou três minutos. Quando isto não ocorre, há a necessidade de pontos hemostáticos extras, sendo por isso necessário sempre haver um segmento de fio 6-0 reservado.

Tendo agora fluxo hepático já por 10 segundos nos primeiros 5 minutos, libera-se definitivamente o “*clamp*” da veia porta. Não tendo mais ar dentro das veias, o que se consegue ver por transparência, pode-se abrir o fluxo da veia cava supra hepática.

É fundamental que antes da soltura das ligaduras esse animal receba uma segunda dose de bicarbonato para neutralizar os radicais ácidos que vão ser liberados pelo enxerto quando a circulação for restabelecida.

Feitas as anastomoses e revascularizado o fígado procede-se, da mesma forma que a anastomose anterior, a anastomose da veia cava infra hepática e da artéria hepática. Terminadas estas anastomoses, com o fígado reperfundido, pode-se realizar a anastomose da via biliar através de uma colecistojejunoanastomose de modo padrão.

Após todas as anastomoses, são posicionadas compressas úmidas sobre a incisão cirúrgica para evitar desidratação do animal que é monitorado por 30 minutos, tempo no qual é permitido que seja realizado o fenômeno de reperfusão que é muito mais danoso para o animal do que a própria isquemia, ao fim do qual é coletada nova biópsia para análise histológica, a fim de avaliar a viabilidade do enxerto.

Após a coleta do material histológico realizou-se a eutanásia do animal com injeção de 50 ml de KCl 10% EV. Optou-se por fazer injeção de cloreto de potássio

tendo em vista que o animal já estava anestesiado, a fim de ser um método indolor para este. A carcaça foi descartada, segundo a legislação, em lixo biológico envolvida em saco plástico hospitalar.

Nos transplantes de número 1 ao 4 utilizou-se transfusão sanguínea para reposição volêmica, ocorrendo 2 óbitos intra operatórios de receptores, no transplante nº3 e no nº 4, devido esse elevado índice de mortalidade nos transplantes de número 5 ao 7 utilizou-se Ringer Lactato e solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% para manutenção, não havendo óbitos, o que indica a possibilidade de reação hemolítica transfusional aguda mesmo tendo-se utilizado animais da mesma ninhada, já que nos suínos 16 sistemas de grupos sanguíneos são reconhecidos internacionalmente (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P) (FELDMAN; ZINKL; JAIN, 2000).

Quanto à cirurgia do animal doador observamos uma diminuição do tempo gasto no decorrer dos transplantes na maioria dos tempos operatórios. O procedimento mais demorado foi a dissecação da veia porta devido sua extensão e relacionamento com os demais elementos do pedículo hepático dificultar sua manipulação com risco de lacerações de sua parede ou de colaterais.

Na cirurgia do animal receptor também se observou um decréscimo gradual na maioria dos tempos operatórios e, assim como no animal doador, a dissecação da veia porta foi o procedimento mais demorado excluindo-se as anastomoses.

A anastomose da veia cava supra hepática constitui-se o procedimento mais demorado e trabalhoso de todo o transplante, mantendo uma média de 27,6 minutos, devido seu curto trajeto abdominal, que obriga a sua ressecção juntamente com segmento de parênquima hepático, que será dissecado liberando a “boca”

anastomótica vascular e o restrito espaço que resta ao ser posicionado o enxerto para a anastomose.

A fase de “*back-table*” ocorreu de forma satisfatória, com tempo médio de 33 minutos. No primeiro transplante tivemos o menor tempo, de 28 minutos, devido a não realização neste momento dos pontos de ancoragem e “*clampeamento*” da veia cava com “clamp” “*Bulldog*” realizado posteriormente, o que aumentou o tempo do “*back-table*”, sendo este atraso compensado pela otimização da anastomose da veia cava supra hepática.

Apesar do tempo necessário para realização da anastomose da veia cava supra hepática ter sido relativamente longo quando comparado aos resultados obtidos por Torres et al. (2005), não representou prejuízo ao procedimento, já o tempo necessário à realização da anastomose da veia cava infra hepática foi bastante satisfatório, em torno de 15,6 minutos.

Optou-se por não realizar as outras anastomoses devido um dos objetivos do trabalho ser o estudo imediato das alterações histológicas após 30 minutos de revascularização do enxerto, sendo assim, priorizou-se a contagem do tempo em detrimento da confecção das outras anastomoses.

A maior dificuldade técnica foi representada pela confecção das anastomoses, minimizada no decorrer dos transplantes, devido à continuidade do treinamento.

A cirurgia de retirada do enxerto foi realizada em tempo de forma satisfatória, com ocorrência de poucas complicações, assim como o “*back-table*”, que teve duração média de 33 minutos, o que representou uma redução de 23,6 minutos em

relação à técnica de Torres et al. (2005), revelando que foi realizado em tempo hábil tanto a perfusão e o preparo do órgão quanto os pontos de ancoragem que vieram a facilitar sobremaneira a anastomose da veia cava supra hepática.

Utilizou-se como critério para isquemia fria o período entre a perfusão com a solução de preservação e a restabelecimento do fluxo sanguíneo no receptor (SBN, 2009). O tempo de isquemia fria também se mostrou bastante eficaz, teve uma média de 198,8 minutos, 53,4 minutos a menos que o tempo gasto no trabalho de Torres et al. (2005). A fase anepática teve média de 64,6 minutos, tempo próximo ao do trabalho anteriormente citado que foi de 69 minutos.

Quanto à ocorrência de complicações trans operatórias temos os sangramentos intra-operatórios como principal complicação, estando presente em todos os procedimentos, entretanto, todos de pequena monta, devido à ruptura de pequenas colaterais e controlados com relativa facilidade.

Variações anatômicas em alguns animais dificultaram o procedimento, atrasando alguns tempos cirúrgicos. Uma complicação freqüente, ocorrendo em três transplantes foi a laceração de pequenos ramos pancreáticos durante a dissecação da veia porta.

A cirurgia do animal receptor foi sem dúvida a fase mais delicada do transplante, ocorrendo grandes instabilidades hemodinâmicas e dois óbitos durante a realização da anastomose da veia cava supra hepática, assim como paradas cardio-respiratórias. Ocorreu uma pequena laceração do fígado em um transplante, sangramentos intra-operatórios e superficialização da anestesia.

A instabilidade hemodinâmica é o aspecto mais marcante do procedimento. Segundo Leite, Benitez e Gomide do Amaral (1991) na fase pré-anepática, a reposição inadequada de fluídos em resposta à rápida perda sangüínea e à manipulação cirúrgica, a qual sempre altera a pré-carga do coração, são os fatores responsáveis pela instabilidade e, na fase anepática, além dos fatores anteriormente mencionados, a oclusão da veia cava inferior acarreta queda do retorno venoso dos membros inferiores e território esplâncnico em torno de 50%, levando ao acúmulo de metabólitos ácidos no leito congesto. Posteriormente, estes metabólitos intensificam o quadro hipotensivo.

Pode ocorrer a síndrome pós-reperusão, que se constitui no mais alto grau de instabilidade hemodinâmica e é caracterizada por bradiarritmia, diminuição da PAM e redução da resistência vascular periférica (AGGARWAL; KANG; FREEMAN, 1987).

No pós-operatório imediato observamos como complicações mais frequentes a instabilidade hemodinâmica, e pequenos sangramentos anastomóticos que são facilmente controlados por compressão local.

Assim como na técnica de Torres et al.(2005) a utilização de dois animais por transplante, o doador e o receptor, proporcionou um maior aprendizado técnico em comparação com outros modelos que usam apenas um animal.

Quanto às dificuldades encontradas durante a pesquisa podemos citar dificuldades técnicas referentes à estrutura física disponível para a realização dos transplantes. Disponhamos apenas de respirador modelo Takaoka (“cebolinha”), inadequado a procedimento de tal porte, a monitorização foi prejudicada devido não dispormos de todos os parâmetros adequados ao controle hemodinâmico dos animais, como pressão venosa central e controle da diurese.

Para a análise microscópica das biópsias, todas as lâminas foram analisadas pelo mesmo patologista a fim de estabelecer a padronização dos resultados. A análise foi realizada separadamente para região portal, zona 1, zona 2 e zona 3 pois alterações em cada um deles sugere alterações arquiteturais diferentes. Somente observando-se alterações na região portal, zona 1 e zona 2 lobular.

Utilizou-se a técnica de HE por se tratar de corante universal, usado rotineiramente para avaliações em estudos histológicos. É método de coloração simples e barato, adequado para quantificar e identificar os elementos celulares envolvidos no processo inflamatório. Já as colorações tricômicas são as mais indicadas para a análise dos tecidos conjuntivos. Com a técnica de coloração de Gomori os núcleos são corados em azul escuro ou preto, o músculo, os eritrócitos e o citoplasma das células em vermelho e o colágeno azul (SCHEUER, 1994).

Para corar os pigmentos férricos utilizou-se a coloração de Perls, sendo esta indicada para identificação de ferro celular na forma de ferritina ou hemossiderina através da interação de íons ferrocianeto com íons férricos no interior da célula, resultando em produto de cor azul-esverdeado chamado ferrocianeto férrico. (SNOVER, 1992).

A análise das lâminas correspondentes às biópsias pré-transplante revelou marcada lobulação por septos fibrosos porto-porta, com traves hepatocitárias bem organizadas com vênula central bem evidente. Sendo este o padrão habitual do fígado porcino (fig. 24, 25, 26 e 27).

Nos menores aumentos observa-se aspecto poligonal que fica bem evidente na coloração tricrômica, com o cromotopo azul de anilina que cora em azul o tecido conjuntivo (fig. 26 e 27). Os hepatócitos são monomorfos, sem alterações

degenerativas ou de armazenamento. Não havia evidências de infiltrado linfocitário portal.

Na análise pós-transplante observamos alterações diferentes dos demais nos transplantes de número 1 e 2, nos quais houve transfusão sanguínea. Na amostra n° 1 observou-se vasocongestão sinusoidal acentuada, portal e lobular, predominando na zona 1. No espaço porta observou-se discreto edema, com escassos linfócitos e vasos congestos. Observou-se esteatose pan-acinar difusa de moderada intensidade na zona 2.

No transplante n° 2 observou-se congestão sinusoidal leve, edema e infiltrado inflamatório com linfócitos também escassos no espaço porta. As traves hepatocitárias estão conservadas, com hepatócitos vacuolados em várias áreas, caracterizando esteatose difusa pan-acinar com intensidade variando de leve a moderada. Havia também focos de hemorragia periportal, com extensão ao septo. Nesta área há necrose lítica do hepatócito com presença de infiltrado inflamatório linfocítico parenquimatoso e portal. Observou-se também a presença de infiltrado eosinofílico, o que pode representar uma reação de incompatibilidade local devido antígenos alógenos advindo provavelmente através da transfusão sanguínea.

Nestes dois animais observou-se ainda a presença de vários pigmentos acastanhados sugestivos de hemossiderina no espaço porta e células de Kupffer, sendo realizada para a confirmação a coloração Perls que os cora em azul-esverdeado através do reativo azul da Prússia. Esse achado provavelmente relaciona-se com a transfusão realizada nesses animais, a qual pode ter ocasionado lise das hemácias, liberando ferritina que extravassou pelos sinusóides sendo fagocitada pelas células de Kupffer, pois uma das causas de destruição excessiva de hemácias são transfusões sanguíneas (SALA, 2006).

Em relação aos transplantes n° 5, 6 e 7 tivemos achados semelhantes nos transplantes n° 5 e 6 e um pouco diferenciados no n° 7. Nas amostras número 5 e 6 observou-se no sinusóide arquitetura poligonal sem alterações, vasocongestão variando de moderada para acentuada, predominando na zona periportal. No espaço porta observa-se edema discreto, vasocongestão e escassos linfócitos, caracterizando reação inflamatória leve, de pouco significado.

Os hepatócitos apresentavam aspecto vacuolado, com macro e microvacúolos transparentes, caracterizando esteatose difusa macrovacuolar pan-acinar. Ausência de necrose e hemorragia e células de Kupffer de aspecto normal, sem evidência de pigmentos de hemossiderina.

Nas lâminas do transplante n° 7 observou-se nos sinusóides vasocongestão variada, muito leve, com predomínio na zona 1, porém com alguns lóbulos apresentando áreas de perfusão inadequada. Este achado poder ser explicado pela ocorrência de três paradas cardiovasculares durante o procedimento, o que propicia o desvio do fluxo sanguíneo para outros órgãos como cérebro, coração e rins.

Nos hepatócitos observou-se escassa esteatose difusa macrovacuolar pan-acinar com pequenos focos de hemorragia e necrose lítica em torno da região hemorrágica, assim como pigmento de hemossiderina nesta zona, sem reação eosinofílica.

Dentre as modificações estruturais sofridas pelo enxerto, as que chamam mais atenção são a vasocongestão e a esteatose, ambas representando adaptações celulares à hipóxia a que o enxerto foi submetido, assim como ao estresse cirúrgico e oxidativo.

Após um período de isquemia, no momento da reperfusão, há a formação de radicais livres e simultaneamente a ativação de mecanismos antioxidantes naturais. Se o produto desta reação tender para o excedente de radicais livres ocorreram fenômenos oxidativos que culminarão com a peroxidação lipídica da membrana celular (LASI, 1996). O que pode explicar a ocorrência da esteatose observada na análise histológica.

A liberação de hormônios como adrenalina ou hormônio de crescimento, assim como causas anóxicas, provocam a diminuição do fornecimento de oxigênio, com diminuição da capacidade de oxidação dos ácidos graxos e diminuição do fornecimento de energia necessária para a síntese protéica do hepatócito (SALA, 2006).

A degeneração gordurosa é considerada reversível se as causas forem removidas. De modo geral a degeneração gordurosa é uma indicação comum e inespecífica de agressão celular de várias etiologias, embora a localização e a circunstância nas quais a lesão ocorre possa sugerir um mecanismo patogênico ou uma doença específica.

A congestão vascular representa o mecanismo inicial do processo inflamatória, através de alterações no calibre vascular que levam a um aumento no fluxo sanguíneo para a região afetada, em seguida ocorrem alterações estruturais na microcirculação que permitem proteínas e leucócitos deixarem a mesma (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005). Esta alteração representa uma adaptação imediata à hipóxia a qual o enxerto é submetido nas fases de isquemia quente e fria, assim como a intensa ação de substâncias vasoativas desencadeadas pelo stress cirúrgico.

A isquemia imposta pela privação de nutrientes e deficiência de drenagem, determinam graus variados de isquemia tecidual, até a necrose liquefativa ou necrose por liquefação, que se caracteriza pela consistência mole ou pelo estado líquido do tecido necrosado. O amolecimento e lise do tecido necrosado se deve à ação das enzimas liberadas pelo tecido morto, pelas células inflamatórias ou pelo agente causal, favorecida pela estrutura e constituição do tecido (SALA, 2006).

As lesões observadas diferenciam-se das alterações clássicas observadas na síndrome de isquemia e reperfusão, o que pode ser explicado pelo breve período de revascularização adotado, já que este estudo pretendia avaliar as lesões agudas apresentadas pelo enxerto.

Em estudos com tempo de isquemia maior, como o de Lasi et al (1996) que utilizava cães como cobaias e solução de preservação de Collins, coletando biópsias durante o procedimento e 2 horas após a revascularização observou-se sangramento difuso, degeneração hidrópica, edema intersticial e necrose de coagulação.

No estudo de Castro et al (2002) realizou-se biópsias pós transplantes hepáticos realizados Hospital das Clínicas da UFMG logo após a reperfusão do órgão (tempo zero), no sétimo dia pós-transplante e no 15º dia pós-transplante. Neste trabalho pode-se constatar que, no tempo zero, as biópsias hepáticas apresentaram como lesões mais freqüentes: degeneração hidrópica de hepatócitos, esteatoses macro e microvacuolar, agregados intralobulares de neutrófilos, necrose hepatocelular focal e colestase intracitoplasmática. É possível que estas alterações se desenvolvam desde a fase agônica do doador até o momento de implantação e reperfusão do órgão.

A degeneração hidrópica, a esteatose microvesicular e a colestase são denominadas lesões de preservação (lesões do tipo “*harvesting*”). Usualmente são decorrentes da isquemia a que o fígado é submetido, porém outros fatores como as drogas utilizadas e toxinas também podem causá-las. Os agregados intralobulares e portais de neutrófilos observados em 77,08% das biópsias são atribuídos à manipulação do órgão durante o procedimento, sendo esta alteração denominada “hepatite cirúrgica” (CASTRO, 2002).

Em relação à análise estatística, as três regiões avaliadas obtiveram diferença significativa entre si, com $p < 0,05$. O edema estava presente apenas em região portal, com diferença estatística para as demais regiões, com $p < 0,05$. A esteatose foi observada em Zona 2, seguida de Zona 1, não estando presente em região portal, apresentando estas regiões diferença estatística significativa, com $p < 0,05$ entre si. A hemorragia foi observada apenas em Zona 1, apresentando diferença estatística significativa para as demais regiões (tabelas de 8 a 14).

Da mesma forma, a necrose lítica também estava presente apenas em Zona 1, com diferença estatisticamente significativa para as demais regiões ($p < 0,05$). Observou-se infiltrado celular apenas em região portal, com significância estatística em relação às demais regiões estudadas. Os pigmentos de hemossiderina, por sua vez, foram observados nas três regiões estudadas, sem diferença estatisticamente significativa entre estas. Ressalta-se que o cálculo da significância estatística para estas variáveis foi realizado pelo teste ANOVA um critério, confirmado pelo teste de Bonferroni (tabelas 13 e 14).

Tendo em vista que o tempo de cirurgia pode influenciar na probabilidade de ocorrência de complicações, é importante realizar modificações que simplifiquem o processo operatório, reduzindo a sua duração. Uma das alterações válidas seria dissecar e cateterizar a artéria hepática diretamente. Tal procedimento pouparia

tempo, já que se tornaria desnecessária a dissecação da parte superior e inferior da aorta; além disso, o soro chegaria sem desvios ao fígado.

Outra alteração que auxiliaria no aumento da sobrevivência do porco durante a cirurgia, seria um “by-pass” veno-venoso entre a veia cava inferior e a veia jugular. Esse “by-pass” faria com que o sangue do território drenado pela veia cava inferior circulasse, diminuindo assim o processo de acidose metabólica e, conseqüentemente, a mortalidade do animal. Esse “by-pass” poderia ser feito com a ajuda de uma “bomba”, que propiciaria a circulação sanguínea.

Uma terceira atualização seria a dissecação ampla da veia esplênica em sua desembocadura na veia porta, e posterior cateterização da mesma, sem cateterização do sistema arterial. Isso pouparia tempo, evitando que esta veia fosse dissecada duas vezes: a primeira para o seu reparo junto à veia porta e a segunda para a cateterização sua cateterização junto ao baço. Com esta modificação teríamos a desvantagem da não cateterização do sistema arterial, o que pode ser compensado com a sua irrigação no “*back-table*”. Esta mudança facilitaria a execução do procedimento operatório, minimizando o tempo cirúrgico de 30 minutos à uma hora, o que contribuiria para diminuir a morbidade e mortalidade operatória.

Em relação à análise histológica, os diversos achados observados, em grande parte deveram-se, nesta fase inicial, na qual somente pretendia-se estabelecer adaptações técnicas no transplante experimental em suínos, a termos utilizado como solução de preservação o soro fisiológico, que sabidamente proporciona aumento das lesões na fase de reperfusão pós-isquemia. Poder-se-ia em trabalhos posteriores coletar biópsias de várias regiões hepáticas, a fim de avaliar com mais precisão o fluxo sanguíneo em todo o parênquima. Assim como a introdução de soluções de preservação deverá minimizar as lesões encontradas.

6. CONCLUSÃO

A presente técnica descrita mostrou-se viável e eficaz. Suas principais modificações foram a adoção de um sentido horário, a realização de pontos de ancoragem no “*back-table*”, o preparo da boca anastomótica e a técnica de anastomose da veia cava superior.

Em relação à análise histológica, as alterações vasculares são representadas por vasocongestão, edema e reação inflamatória mínima. Quanto ao parênquima observou-se esteatose macrovacuolar pan-acinar. Representando complicações tivemos necrose lítica focal e hemorragias ocasionais, acúmulo de hemossiderina nas células de Kuppfer, infiltrado eosinofílico em torno da lesão necrótica e portal, além da presença de eosinófilo em um transplante.

Quanto à ocorrência de complicações trans operatórias podemos citar: dificuldade de intubação oro-traqueal, hemorragias intra operatórias, instabilidade hemodinâmica e respiratória e complicações anestésicas.

No pós-operatório imediato observamos como complicações mais frequentes: instabilidade hemodinâmica e pequenos sangramentos anastomóticos.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, S; KANG, Y; FREEMAN, J. A. et al - Postperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. **Transplantation Proceedings** 1987; v. 4(Suppl. 3):54-55.

AGUIAR, M.I.F. **Transplante hepático: o significado pra aqueles que vivenciam o procedimento cirúrgico**. Ceará, 2007. Dissertação (mestrado em enfermagem) – Departamento de enfermagem. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

APTO. The Organ Procurement and Transplantation Network. Disponível em: < <http://www.optn.org/latestData/rptData.asp> > acesso em 10 de março de 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PELA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS. Legislação. Disponível em: < http://www.adote.org.br/oque_legislacao.htm > acesso em: 02.01.09

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, edição comemorativa de 10 anos registro brasileiro de transplantes, análise qualitativa dezembro 2007. Disponível em: < <http://www.abto.org.br> > acesso em: 01.02.08

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.

BALISTRERI, W.F. Transplantation for childhood liver disease: na overview. **Liver Transpl surg**. v. 4 n 5, p.18-23. 1998.

BITTENCOURT, P.L. et al. Resultado do inquérito nacional sobre condutas no acompanhamento e no tratamento da recorrência da hepatite C em portadores de vírus C submetidos a transplante de fígado. **Arq. gastroenterol**. 2007; v.44,n.1, p:78-84.

BRADLEY,J.A., HAMILTON, D.N.H. Organ Transplantation: na Historical Perspective. In: HAKIM, N.S., DANOVITCH, G.M. **Transplantation Surgery**, Grã-Bretanha: Springer-Verlag , 2001. p.1,16.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:< <http://www.anvisa.gov.br/>> acesso em: 12.03. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº1.160, de 29 de Maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade do estado clínica do paciente. **Diário Oficial da União. Brasília**, DF, seção 1, nº123, jun. 2006.

BRASIL. Lei N.º 5.479, de 10 de agosto de 1968. Dispõe sobre a retirada e transplante de tecidos, órgãos e partes de cadáver para finalidade terapêutica e científica e dá outras providências. **Diário Oficial da União. Brasília** (DF); 14 de agosto de 1968.

BRASIL. Lei N.º 9.434, de 04 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. **Diário Oficial da União. Brasília** (DF); 04 de fevereiro de 1997.

BRASIL. Lei N.º 10.211, de 23 de março de 2001. Altera dispositivos da Lei N.º 9.434, de 04 de fevereiro de 1997, que “dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento”. **Diário Oficial da União. Brasília** (DF); 23 de março de 2001.

CARNEVALE, F.C. O TIPS e o novo critério para indicação de transplante hepático no Brasil. **Radiol.bras.** 2006; v.39, n.6, p:5-6.

CASTRO et al. Achados histológicos em 48 pacientes transplantados do fígado:biópsias do enxerto pós-reperfusão (tempo zero) e de três a 15 dias pós-transplante. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** v. 38, n. 4, p. 301-306, 2002.

CASTRO-e-SILVA Junior, O. et al. TRANSPLANTE DE FÍGADO: INDICAÇÃO E SOBREVIVÊNCIA, **Acta Cirúrgica Brasileira**,v.17, n.3, p.83-91, 2002.

CENTRO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO DO CEARÁ – CTFC. Protocolo do transplante de fígado 2002. Fortaleza: HUWC/UFV, 2002.

CFM, Resolução 1248/88, disponível em: < <http://www.cfm.org.br/> > acesso em: 02.01.09

COELHO, J.C.U. et al. Custo do transplante hepático no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Rev.Assoc.Med.Bras.** 1997; v.43, n.1, p:53-7.

COSTA, S.I.F., Oselka, G., Garrafa, V., Brasília: Conselho Federal de Medicina. **Iniciação à bioética.** 1998, p.302.

DAVIES, M. Imunossuppressive drugs. In: NEUBERGER, J.; LUCEY, M.R. **Liver transplantation: practice and management.** London, BMJ, cap 11:190-209,1994.

FAGUNDES, D.J.; TAHA, M.O. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. **Acta cirúrgica brasileira**, v.19, n.1, 2004, p.59-65.

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary Hematology.** 5 ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P 1344.

FERRAZ, B.H.; AFONSO, R.C. Evolução e perspectivas do transplante de fígado no Brasil. **Rev.Prat.Hosp.** 2007; v.50, n.9, p.167-70.

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. 06.

GARCIA, V.D. A política de transplantes no Brasil. **Rev. da AMRIGS.** 2006; v. 50, n.4, p: 313-20.

GARCIA, V.D., PESTANA, J.M.O., IANHEZ, L.E. História dos transplantes no Brasil. In: GARCIA, V.D. et al **Transplantes de órgãos e tecidos.** 2 ed. São Paulo: Segmento Farma, 2006. P 33.

GARCIA-VILLAR, R. et al. The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: na interespecific study. **J Vet Pharmacol Ther** 1981;4:87-92.

GILBERT, J.R. et al. **Envolving trends in liver transplantation: an outcome and charge analysis.** Transplantation 1999; 67: 246-53.

HALPERN, S.D.; UBEL, P.A.; CAPLAN, A.L. Solid-organ transplantatios in HIV infected patients. **The New England Jornal of Medicine**, v.347:284-287, n.4, july 25, 2002.

KALLÁS, I.E.; KALLÁS, A.C.; CALLAS, E. Anastomoses arteriais: passado, presente e future. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v 14, n.4, 1999.

KALLAS, E. et al. **Modelo de anestesia em coelhos para procedimentos no tórax.** Acta Cir. Bras. vol.16 n°.2 São Paulo Abr./Mai/Jun 2001.

KIELING et al. Transplante hepático em crianças. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 47, n 1, p 24-28, jan.-mar 2003.

KUMAR, V. ABBAS, A.K. FAUSTO, N. **Patologia – Bases patológicas das doenças.** Rio de Janeiro. Elsevier, 2005.

LACAZ, C.S. **Médicos sírios e libaneses do passado- Trajetória em busca de uma nova pátria.** São Paulo: Almed, 1982.

LACERDA, C.M. et al. Transplante de fígado em hospital universitário do Recife: resultados iniciais. **Rev.Col.Bras.Cir.** 2003; v. 30, n. 1, p:29-33.

LASI, M. et al. Transplante hepático: Avaliação do estresse oxidativo e das alterações histopatológicas na detecção de lesão celular, em preservação de 24 horas (estudo experimental em cães). **J. Biomolec. Med. Free Rad.** – Vol.2, n° 2 – 1996.

LEITE, J. A. A. et al. Implicações Anestésicas do Transplante Hepático-Estudo em Suínos. **Rev Bras Anest.** 1991; v. 41, n. 4, p: 253-256.

MACK, P. et al. Anaesthesia for animals in experimental research. **Ann Acad Med Singapore** 1994, v. 23, p 470-474.

MARIANO, M. Minisuíno (minipig) na pesquisa biomédica experimental- O minipig. **Acta cirúrgica brasileira**, v.18, n.5, 2003, p. 387-391.

MARRONI et al. Transplante Hepático em Adultos. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, n 47. v.1, p. 29-37, jan.-mar. 2003.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**, 4 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003. p.326.

MEHRABI, A. et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. **Nephrol Dial Transplant**. 2007, v. 22, n. 8, p: 54-60.

MELETTI, J.F.A; MÓDOLO, N. S. P. Comportamento Hemodinâmico e Metabólico do Choque Hemorrágico: Estudo Experimental no Cão. **Rev Bras Anestesiologia**. Vol. 53, Nº 5, Setembro - Outubro, 2003

MESQUITA, M.C.O. et. Transplante hepático pediátrico: experiência de 10 anos em um único centro no Brasil. **J. pediatr**. 2008; v.84, n.5, p:395-402.

MIES, S.; ALFIERI, F.J.; Transplante de órgãos: bases fisiopatológicas e técnicas. In: Mies, S.; Alfieri, F.J. et al. **Técnicas cirúrgicas: bases anatômicas, fisiopatológicas e técnicas da cirurgia**. 4º ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.158-69.

MIES, S. Transplante de fígado. **Rev Ass Med Bras**, são Paulo, v. 44, n. 2, p.127-134, abr./jun. 1998.

NEIBERGER, J.; SHRROCK, C.S. General considerations. In: NEUBERGER, J; LUCEY, M.R. **Liver transplantation: practice and management**. London, BMJ, 2:11-24,1994.

OLIVA, V.N.L.S et al. **Avaliação cardiocirculatória do sevoflurano como agente de manutenção anestésica em cães, em diferentes concentrações de oxigênio e óxido nítrico**. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. vol.52 n.2 Belo Horizonte Abr. 2000

OLIVEIRA, D.M.S.; DRACHLER, M.L.; OLIVEIRA, L.S. Fatores de risco para a falência do transplante ortópico de fígado no Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. saúde pública**. 2007; v.23, n.1, p:187-95.

PADDLEFORD, R.R.; HARVEY, R.C. Alpha 2 agonists and antagonists. **Vet Clin North Am Small Anim Pract** 1999;29:737-45.

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 em:15.03.08

PESTANA, J. O. M. **Prática hospitalar**. ano V, nº 26, Mar-Abr 2008.

PITREZ, M. F. G. Palestra realizada no III Encontro Regional de Formação de Coordenadores Intra-Hospitalares de Transplantes do Rio Grande do Sul. 25-26 de abril de 2002. Disponível em: <<http://eptv.globo.com/doacao/legislacao.asp>> acessado em: 02.01.09

RAIA, S. Bases filosóficas da ética em transplantes, Conferência proferida no Congresso Brasileiro de Transplantes, Fortaleza, 2003. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/transplantes/eticaEmTransplantes.aspx?idCategoria=5>>, acessado em: 02.01.09

RIBEIRO, C.D.M.; SCHRAMM, F.R. **Atenção médica, transplante de órgão e tecidos e políticas de focalização**. Cad. Saúde Pública. 2006, vol. 22, no. 9, p. 1945-1953.

PRADO Filho, O.R.; et al. Xylazine as a pre-medicant for thiopental sodium anaesthesia in the dog. **Acta Cir Bras** [serial online] 2000 Apr-Jun;15(2).

RIMOLA, A.; NAVASSA, M.; RODES, J. Specific indications chronic parenchymal liver disease. In: NEUBERGER, J.; LUCEY, M.R. **Liver transplantation: practice and management**. London, BMJ, 4:34-40, 1994.

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, p458, 2004.

SALA, M. A. **Lesão celular- degeneração, necroses, apoptoses, pigmentos, degeneração.** Ribeirão Preto. 2006, disponível em: www.forp.usp.br/mef/digipato/lesao.do, acesso em: 03. 02.09.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P.C. Uso de animais em cirurgia experimental. **Acta Cir Bras** [serial online] 2004 Jul-Ag;19(4).

SCHEUER, P. J. General considerations. In: SCHEUER, P. J.; LEFKOWICH, J.H. Liver biopsy interpretation. 5° ed. Saunders; London, 1994: p 1-10.

SETTER J.R, H.; BACCHELLA, T.; BARROS, M.C.C. Critical analysis of the allocation policy for liver transplantation in Brazil. **Rev. Hosp. Clin.**, São Paulo, v. 58, n° 3, p. 179-184, mai./jun. 2003

SHUMACKER, J.R.; BRUM, H.Y. Arterial suture techniques: past, present and future. **Surgery** 1969; v. 62, p:419-33.

SIEDERS, E. et al. Prognostic factors for long-term actual patient survival after orthotopic liver transplantation in children. **Transplantation**. V.70, n 10, p. 1448-53. 27 nov 2000.

SISSON/GROSSMAN. **Anatomia dos animais domésticos**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. P. 1202.

SISTEMA ESTADUAL DE TRANSPLANTES - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, atualizado em 08/11/2007, atualização mensal, disponível em: <http://saude.sp.gov.br/resources/gestor/informacoes_de_saude/transplantes_em_da_dos/distribuicao_receptores_equipe_2008/rim_receptores_por_equipe.pdf > acesso em: 03/01/08

SNOVER, D.C. Technical aspects of the avaluation of liver biopsies. In: SNOVER, D.C.nBiopsy diagnosis of liver disease. Williams e Wilkins: Baltimore, 1992: p 2-23.

TENDILLO, F.J. et al. Cardiopulmonary and analgesic effects of xylazine, demotidine, medetomidine, and the antagonist antipamezole in isoflurane-anesthetized swine. **Lab Anim Sci** 1996;46:215-9.

TORRES, O. J. M. et al. Transplante hepático ortotópico experimental em suínos: resultados iniciais. **J Bras Transpl**, v. 8, n. 2, p. 305 -308, Abr-Jun 2005.

TRANQUILLII, W.J.; BENSON, G.L. Advantages and guidelines for using alpha-2-agonists as anesthetic adjuvants. **Vet Clin North Am Small Ani Pract** 1992;22:289-93.

Transplante renal: manuseio do doador e receptor. SBN 2005. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Diretrizes/tx.htm#item41>, acesso em: 10. 04.09

WALL, W. J.; GRANT, D. R.; DUFF, J. H. et al. Blood transfusion requirements and renal function in patients undergoing liver transplantation without venous bypass. **Transplantation Proceedings**, 1987; V.4, N. 3, P: 17-20.

WIESNER, R.H.; MCDIARMUD, S.V.; KAMATH, P.S. et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. **Liver Transplantation**, v.7, n. 7, p. 567-80, July 2001.

YAMASHITA et al. **Anestesiologia**; Sociedade de anestesiologia do Estado de São Paulo. ATHENEU, 2001.

NORMAS ADOTADAS

- a) “Manual do trabalho de conclusão de curso– Medicina - UFPA”. Belém (PA); 2007.
- b) FERREIRA, A. B. H. **Mineaurélio Século XXI Escolar: O mini dicionário da língua portuguesa**. 4° ed. Rio de Janeiro: NOVA FRONTEIRA, 2001.
- c) WEHMEIER, S. Oxford Wordpower Dictionary. 12° ed. New York: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1993.
- d) DECS - Descritores em Ciências da Saúde - BIREME.
- e) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **Informação e documentação -Referências- elaboração**. NBR- 6023. Rio de Janeiro, 2002.
- f) Nomina anatômica humana.
- g) Nomina anatômica veterinária.

APÊNDICE A- Ficha de controle cirúrgico**FICHA DE CONTROLE CIRÚRGICO****Data:** / /**Hora:** _____**Número do Transplante:** _____**Pré-operatório:**

Peso do animal: _____

Tempo de jejum: _____

Estado de saúde: _____

Procedimentos:**Procedimento anestésico:**

Início anestesia: _____

Drogas utilizadas: _____

Infusão de soluções: _____

Procedimento cirúrgico:

DOADOR:

Início: _____

Biópsia hepática: _____

Início disseção a. aorta: _____

Final disseção a. aorta: _____

Início disseção v. cava infra: _____

Final disseção v. cava infra: _____

Início disseção v. porta: _____

Final disseção v. porta: _____

Início dissecação colédoco: _____

Final dissecação colédoco: _____

Início dissecação a. hepática: _____

Final dissecação a. hepática: _____

***Anestesia do animal receptor:**

Atropina: _____

Ketamina +xilasina: _____

Secção dos ligamentos hepáticos:

Início: _____

Final: _____

Início dissecação a. aorta supra: _____

Final dissecação a. aorta supra: _____

Início dissecação v. esplênica: _____

Cateterização v. esplênica: _____

Início cateterização a. aorta infra: _____

Final cateterização a. aorta infra: _____

Pneumotórax: _____

Início ligadura aorta supra: _____

Final ligadura aorta supra: _____

“Clampeamento” da cava, porta e artéria com “*bulldogs*”: _____

Início dissecação v. cava supra: _____

Final dissecação v. cava supra: _____

Início da perfusão: _____

Secção da cava supra: _____

Início isquemia fria: _____

Retirada do enxerto: _____

Início “back-table”: _____

Dissecção da borda da veia porta: _____

Infusão de solução: _____

Abertura do fundo da vesícula: _____

Troca da solução: _____

Dissecção da borda da veia cava infra: _____

Infusão de solução: _____

Dissecção da borda da v. cava supra: _____

Infusão de solução: _____

Chuleio no diafragma: _____

Passagem do primeiro ponto de ancoragem: _____

“Clampeamento” com “Bulldog”: _____

Final “back-table”: _____

RECEPTOR:

Início: _____

Início dissecção v. cava infra: _____

Final dissecção v. cava infra: _____

Início dissecção v. porta: _____

Final dissecção v. porta: _____

Início dissecção colédoco: _____

Final dissecção colédoco: _____

Início dissecção a. hepática: _____

Final dissecção a. hepática: _____

Dissecção dos ligamentos: _____

Início dissecção v. cava supra: _____

Final dissecção v. cava supra: _____

Abertura do diafragma: _____

Bicarbonato: _____

“Clampeamento” v. cava infra: _____

“Clampeamento” v. porta: _____

“Clampeamento” da artéria hepática: _____

Início isquemia quente: _____

Secção da cava, porta e artéria: _____

Secção da cava supra: _____

Retirada do fígado: _____

Preparo da boca anastomótica da cava supra: _____

Posicionamento do enxerto: _____

Início anastomose v. cava supra: _____

Final anastomose v. cava supra: _____

Início anastomose v. porta: _____

Final anastomose v. porta: _____

Bicarbonato: _____

Liberção do fluxo: _____

Libera Satinsky da v. cava supra: _____

Abre fluxo v. porta: _____

Início anastomose v. cava infra: _____

Final anastomose v. cava infra: _____

Início anastomose a. hepática: _____

Final anastomose a. hepática: _____

Início colecistojejunostomia: _____

Final colecistojejunostomia: _____

Pós-operatório:

Biópsia hepática: _____

Eutanásia: _____

Droga utilizada: _____

Complicações anestésicas: _____

Complicações intra operatórias: _____

Complicações pós-operatórias: _____

Resultados avaliação histopatológica:

Animal n.º _____

Região portal

	Pré-transplante	Pós-transplante
Congestão vascular		
Edema		
Esteatose		
Hemorragia		
Necrose lítica		
Infiltrado celular		
Hemossiderina		

Zona 1

	Pré-transplante	Pós-transplante
Congestão vascular		
Edema		
Esteatose		
Hemorragia		
Necrose lítica		
Infiltrado celular		
Hemossiderina		

Zona 2

	Pré-transplante	Pós-transplante
Congestão vascular		
Edema		
Esteatose		
Hemorragia		
Necrose lítica		
Infiltrado celular		
Hemossiderina		

ANEXO A- Parecer de aprovação do comitê de ética



**GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)
do CCBS - UEPA**

Protocolo: Nº 02 /2009

Ilmo(a) Sr.(a)

Pesquisador : Marcus Vinicius Henriques Brito

Co-investigador: Luane Cristine Batista Cunha

Curso / Departamento / Disciplina: Medicina

Patrocinador: Recursos próprios (x) sem bolsa () com bolsa

Referência ao Projeto de Pesquisa:

“Descrição de técnica operatória e análise imediata do enxerto pós transplante hepático em porcos”

Data de Entrada: 04/02/2009 Data da análise: 18/02/2009 Data do Parecer: 07/04/2009

Características do Projeto:

() Diagnóstico; () Terapêutico; (x) Não se aplica.

() Agudo; () Crônico.

Riscos adicionais ao animal: não se aplica

Objetivo(s): **Descrever modificação de técnica operatória de transplante hepático em porco; avaliar o período pós-operatório imediato no modelo animal; avaliar ocorrência de complicações trans operatórias e no pós operatório imediato.**

Resumo: **este trabalho objetiva descrever modificação de técnica operatória de transplante hepático em porcos, assim como avaliar o período pós-operatório imediato no modelo animal, avaliar através da histopatologia o pós transplante em comparação com análise pré transplante e avaliar a ocorrência de complicações trans operatória e no pós operatório imediato.**

Detalhamento financeiro: recursos próprios

Cronograma: 08 meses

Objetivo acadêmico:

() IC; () TCE; (x) TCC; () Mestrado; () Doutorado; () Pós-doutorado; () Outros

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do CCBS - UEPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Lei 11794-2008.

Portanto, manifesta-se pela sua **APROVAÇÃO**.

APROVADO - Liberado para o início da pesquisa.

Comunicar por escrito, toda e qualquer modificação no projeto.

Obrigatório entrega neste CEP, de **RELATÓRIO SEMESTRAL** em **01/05/2009** e de conclusão da pesquisa em **30/08/2009**.

Todos os dados individuais da pesquisa devem ser mantidos em segurança por 5 anos, **Passível de auditoria**.

Belém, 14 de abril de 2009.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do CCBS - UEPA
Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito
Coordenador do CEUA - CCBS - UEPA