

Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos - ABTO
Volume 10, Número 1, Jan - Mar 2007



JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO
Avenida Paulista 2001 - 17º andar - cj. 1704/07 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP - Brasil
Fone/Fax: (11) 3283 1753 / 3262 3353 / 3289 3169 - e-mail: abto@abto.org.br - www.abto.org.br

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.10, n.1, p. 645-696, jan/mar 2007

Editor Chefe

Mário Abbud Filho - SP

Editores Assistentes

Andy Petroianu - MG

Nicolas Panajotopoulos - SP

Editores Adjuntos

Henry de Holanda Campos - CE

José Osmar Medina Pestana - SP

Valter Duro Garcia - RS

Walter Antonio Pereira - MG

Maria Cristina R. Castro - SP

Conselho Editorial Nacional

Adriano Fregonesi - SP
Adriano Miziara Gonzalez - SP
Alexandre Bakonyi Neto - SP
Bartira de Aguiar Roza - SP
Ben-Hur Ferraz-Neto - SP
Carlos Eduardo Poli de Figueiredo - RS
Christian Evangelista Garcia - SC
David Saitovitch - RS
Domingos Otávio L. D'Ávila - RS
Edna Frasson de Souza Montero - SP
Elcio H. Sato - SP
Érika Bevilaqua Rangel - SP
Euler Pace Lasmar - MG
Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin - SP
Irene de Lourdes Noronha - SP
João Eduardo Nicoluzzi - PR
Jorge M. Neumann - RS

José Carlos Costa Baptista Silva - SP
Julio Cesar Wiederkehr - PR
Katherine AthaydeTeixeira de Carvalho - PR
Luiz Felipe Santos Gonçalves - RS
Luiz Sergio Azevedo - SP
Marcelo Moura Linhares - SP
Marcelo Ribeiro Jr - MG
Maria Fernanda C. Carvalho - SP
Marilda Mazzali - SP
Niels Olsen Saraiva Camara - SP
Paulo M. Pêgo Fernandes - SP
Paulo Massarollo - SP
Rafael F. Maciel - PE
Renato Ferreira da Silva - SP
Roberto Ceratti Manfro - RS
Tércio Genzini - SP
Valquiria Bueno - SP

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)
Presidente

B. D. Kahan (Houston-USA)
F. Delmonico (Boston-USA)
G. Opelz (Heidelberg-Alemanha)
H. Kreis (Paris- França)
J. M. Dubernard (Lyon-França)
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)
J. P. Souillou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P. N. A. Martins
T. B. Strom (Boston-USA)

*Representantes da Societè
Francophone de Transplantation*
D. Glotz (Paris-França)
Y. Lebranchu (Tours-França)

*Representantes da Organización
Catalana de Trasplantes*
J. Lloveras (Barcelona-Espanha)
M. Manyalich (Barcelona-Espanha)

Diretorias Anteriores

1987/1988 - Diretor Executivo - Jorge Kalil
1987/1990 - Presidente do Conselho Deliberativo - Emil Sabbaga
1989/1990 - Diretor Executivo - Ivo Nesralla
1991/1992 - Diretor Executivo - Mário Abbud Filho
1991/1992 - Presidente do Conselho Deliberativo - Silvano Raia
1993/1994 - Diretor Executivo - Luiz Estevam Ianchez

1995/1996 - Presidente - Elias David-Neto
1997/1998 - Presidente - Valter Duro Garcia
1999/2001 - Presidente - Henry de Holanda Campos
2002/2003 - Presidente - José Osmar Medina Pestana
2004/2005 - Presidente - Walter Antonio Pereira

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Periodicidade: trimestral

JBT - J Bras Transpl, São Paulo. V.10, n.1, p. 645-696, jan/mar 2007

Diretoria (Biênio 2006 - 2007)

Presidenta	Maria Cristina Ribeiro de Castro
Vice-Presidente	Jorge Milton Neumann
Secretário	Paulo Celso Bosco Massarolo
2º Secretário	Rafael de Aguiar Barbosa
Tesoureiro	Cláudio Santiago Melaragno
2º Tesoureiro	José Huygens Parente Garcia
Conselho Consultivo	José Osmar Medina Pestana (Presidente) Walter Antônio Pereira (Secretário) Henry de Holanda Campos Valter Duro Garcia Elias David-Neto Jorge Elias Kalil

Redação e Administração

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/07 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Secretária

Sueli Benko

Capa

Lotto 1480-1556, Lorenzo, Venedig, Italy Mystic marriage of Saint Catherine, with the donor Niccolo Bonghi, detail.

Tiragem

2800 exemplares

Sede

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/07 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Fone/Fax: (11) 3283 1753 / 3262 3353 / 3289 3169 • e-mail: abto@abto.org.br • www.abto.org.br

Projeto Visual Gráfico • Produção • Revisão • Publicidade

LADO A LADO comunicação & marketing

Alameda Lorena, 800 - 11º andar - Cj. 1108 - Jardim Paulista • CEP 01026-001 - São Paulo - SP

Fone: (11) 3057 3962 • e-mail: ladoalado@ladoalado.com.br

Impressão e Acabamento

Van Moorsel Gráfica e Editora

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387 é um Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO, tem uma tiragem de 2800 exemplares por edição e é publicada quatro vezes por ano.
Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

Todos os direitos em língua portuguesa reservados à Associação Brasileira de Transplante de Órgãos - ABTO.
É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, ou de partes do mesmo, sob quaisquer meios, sem autorização expressa desta associação.

SUMÁRIO

MENSAGEM DO EDITOR	651
--------------------------	-----

EDITORIAL	653
-----------------	-----

ARTIGOS ORIGINAIS

Análise dos resultados iniciais do programa de tx renal intervivos no estado do Pará	655
---	------------

*Aluizio Gonçalves da Fonseca, Silvia Cruz Mignone, José Ricardo Tuma da Ponte, Sidney Antonio Cruz,
Fernando Jordão de Souza, Paulo Martins Toscano, Mauro Ferreira de Almeida, Simone Martins Lima*

Demographic profile in liver transplant candidates on waiting list	660
---	------------

*Camila César Winckler, Daniela Salate Biagioni, Regina Célia Callile de Paula, Milene Regina Bailo Gomes, Ricardo Augusto
Monteiro de Barros Almeida, Juan Carlos Llanos, Rodrigo Jose Polônio, Giovanni Faria Silva, Alexandre Bakonyi Neto*

Avaliação funcional da terapia autóloga de células derivadas da med.óssea, fração monuclear no trauma crônico da med. espinal - Mod. Experimental em animais	664
---	------------

*Katherine Athayde Teixeira de Carvalho, Emiliano Neves Vialle, Guilherme Henrique Gonçalves Moreira, Julio César Francisco,
Rossana Baggio Simeoni, Leila de Oliveira, Ricardo Corrêa Cunha, Luiz Cesar Guarita-Souza, Márcia Olandoski,
Luiz Roberto Gomes Vialle*

Estudo morfométrico comparando duas alternativas de reconstrução da via de efluxo venoso do enxerto no método piggyback de transplante de fígado.....	669
--	------------

*Fabricio Ferreira Coelho, Paulo Celso Bosco Massarollo, Gina Camilo Rocha Silvestre, Henrique Dametto Giroud Joaquim,
Fabio Pescarmona Gallucci, Fernando Matheus, Rodrigo José de Oliveira, Consuelo Junqueira Rodrigues,
Aldo Junqueira Rodrigues Júnior*

Estudo da reação cicatricial e da resposta à ventilação mecânica intraoperatória em tx segmentares de traquéia - autólogos e homólogos - em coelhos	678
--	------------

*Roberto Salvador de Souza Guimarães, João Batista Vieira de Carvalho, João Vidal de Carvalho Polido Lopes,
Gustavo Marques de Oliveira*

RELATO DE CASO

Fístulas duodenais tardias em tx pancreático com drenagem vesical tratadas sem conversão.....	685
--	------------

João Eduardo Nicoluzzi, Fábio Silveira, Carlos Marmanillo

Tecido ósseo alogênico na reconstrução dos maxilares: uma alternativa viável	688
---	------------

Edevaldo Tadeu Camarini, Pablo Cornélius Comelli Leite, Karla Bachega, Eduardo Acceturi

NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	692
----------------------------------	------------

MENSAGEM DO EDITOR

Prezados leitores do JBT

Como podem ter notado, nos últimos números do JBT iniciamos uma série onde os editoriais passaram a ser elaborados por editores convidados pela revista. O objetivo dessa iniciativa é oferecer ao convidado a possibilidade de lançar um novo olhar, mais amplo e crítico sobre os trabalhos publicados e oferecer a oportunidade para manifestarem seus comentários no formato de editorial.

O JBT está amadurecendo e é necessário, cada vez mais, que nossos esforços sejam dirigidos para o refinamento dos trabalhos aceitos para publicação.

Historicamente, o JBT foi criado com a finalidade de oferecer ao transplantador brasileiro um meio de comunicar sua produção científica, na língua portuguesa, dentro do formato clássico exigido pelas principais revistas internacionais indexadas e dessa forma, ser um balão de ensaio para as publicações brasileiras na área de transplantes.

Obviamente, o JBT não pretende disputar posições com publicações internacionais de grande impacto, mas acreditamos que nossa revista pode perfeitamente ocupar um lugar de destaque com a produção científica do Brasil e também da América Latina. Para isso não podemos medir esforços para incrementar o JBT, tanto em quantidade, como na qualidade dos trabalhos aceitos.

Isso pede colaboração e compreensão dos associados da ABTO, cooperação dos transplantadores brasileiros e trabalho do corpo editorial da revista. É preciso, que haja um esforço coletivo direcionado para a indexação do JBT, que não está longe de ser obtida. Preenchemos todos os critérios requeridos para isso, faltando apenas aumentar a periodicidade, e isso passa pelo recebimento de mais trabalhos para publicação.

A idéia de ter um editor convidado visa ainda familiarizá-lo com as dificuldades existentes na publicação de cada número do JBT. Assim, o convidado poderá servir como nosso parceiro na promoção da revista e de incentivador para fomentar o desejo de publicar trabalhos científicos no JBT.

É nosso desejo, meu como editor e do presidente da ABTO, manter a revista ativa, atualizada e seguindo como o órgão oficial de divulgação da produção científica na área de transplantes do Brasil.

Certamente, confiamos e acreditamos na colaboração de todos os associados da ABTO para atingir o principal objetivo do JBT, sua indexação no LILACS, Scielo e PubMed.

Mario Abbud Filho
Editor Chefe

EDITORIAL

Doador vivo: o verdadeiro herói dos transplantes

Desde as civilizações mais antigas, há o culto a heróis. Para os gregos, *ηρωίς* (herói) é um indivíduo situado na posição intermediária entre os deuses e os seres humanos, por ser filho da união de um deus com uma mulher. Na maior parte das vezes, esse personagem é movido por ideais nobres e altruístas, transcendendo a condição humana em sua complexidade psíquica, social e ética, na medida em que possui aptidões e virtudes inatingíveis pelo homem comum. Para alcançar seus propósitos, o herói mantém-se firme até diante do risco de autodestruição. Esse admirável conceito da Mitologia diverge das características dos heróis históricos e literários. As façanhas dos grandes comandantes, que de fato existiram, como Alexandre, César e Napoleão, bem como as dos imaginários (Ulisses, Arthur, Sigmund, etc.) foram de natureza egoísta, motivadas por vaidade, orgulho, ganância e ódio. Como resultado, seus feitos resultaram em muitas mortes, culminando, por vezes, com o extermínio de civilizações. Mesmo assim, tributos lhes foram consagrados, tornando-os imortais na memória da humanidade. Em contrapartida, no anonimato, distinguem-se verdadeiros heróis, alguns por dever de ofício, a exemplo dos bombeiros, salva-vidas e missionários. Há ainda outros que, desconsiderando adversidades, por opção voluntária, contribuem para a segurança, a vida e o progresso de sua comunidade. Entre esses heróis, destaca-se talvez o maior de todos, aquele que cede parte de seu corpo para beneficiar outro ser humano. Ao doador resta apenas a nobre sensação do dever cumprido, sem esperar recompensa ou deferência.

Angústia, o maior sofrimento dos heróis mitológicos em suas decisões, também acompanha o doador,

que, em sua generosidade, tem plena consciência do marco desse gesto em sua vida, inclusive quando seu comportamento, aparentemente desprendido, tenta dissimular a sua apreensão. Nem ele próprio, nem seu relacionamento com a família, seus amigos e até com o receptor continuarão inalterados após o transplante.

A doação pode não ocorrer apenas por vontade do doador, mas por influência, explícita ou velada, dos familiares e até de seu meio social. Parece inconcebível um pai ou uma mãe negar seu órgão para um filho, ou um irmão deixar de ser voluntário para doação e até um filho omitir-se em relação aos seus pais. Mesmo do cônjuge (quase sempre esposa) espera-se a decisão "natural" de oferecer-se como doador. Considerando sob um de vista diferente, como poderia o possível doador conviver com o pensamento de não ter ajudado um ente querido a sair do sofrimento e do caminho para a morte?

Por melhor que seja o resultado do transplante, ele deixará uma cicatriz e o receio de retornar às atividades plenas da rotina de vida prévia à operação. Esse eventual abatimento poderá ter conseqüências orgânicas e emocionais desfavoráveis. Um outro aspecto a ser ponderado é a consangüinidade com o receptor, que levanta a dúvida, não improvável, de, no futuro, o próprio doador vir a padecer da mesma doença de seu parente e também necessitar ser transplantado.

Apesar de todo o seu valor, no cenário do transplante, o papel de quem doa é secundário, tanto aos olhos da família e da sociedade quanto nos cuidados da equipe de saúde. A preocupação maior é com o receptor, por estar doente. Em relação ao doador, parte-se do princípio de ser ele uma pessoa saudável submetida

a uma intervenção segura. Há um interesse limitado na importância do dano provocado pela doação, cuja intensidade ultrapassa em muito o trauma operatório.

Cabe à família e aos amigos terem a sensibilidade de perceber o significado amplo da doação e ofertarem o suporte necessário para o doador sentir-se amparado, amado e recompensado em seu gesto. A amizade sincera e sem restrições por parte do receptor talvez seja sua maior expectativa. É muito importante essa boa convivência entre todos os envolvidos no transplante, para alcançar-se o verdadeiro êxito dessa operação.

A atuação da equipe de saúde não pode restringir-se aos procedimentos técnicos padronizados para o perioperatório de rotina, com visita, exame clínico, propedêutica complementar, cuidados básicos e específicos, acompanhados de uma prescrição repetitiva. O relacionamento com qualquer paciente vai muito além do diagnóstico e tratamento, principalmente quando se faz parte de um processo tão complexo como o do transplante entre vivos. O cirurgião deve ter em mente seu papel de alicerce maior a quem todos irão recorrer para receberem o alívio nas respostas às suas preocupações. Não se espera do médico um tempo prolongado para explicações, mas o carinho e a segurança de sua presença, quando necessário, e o otimismo quanto aos resultados do transplante. A postura de cada membro da equipe é observada com muita sensibilidade pelos pacientes e seus familiares. Portanto, é imprescindível uma uniformidade de todos no comportamento e no esclarecimento das incertezas, de forma simples, objetiva e delicada.

O acompanhamento pelo resto da vida não deverá restringir-se a quem foi transplantado, pois o doador também pode sofrer distúrbios decorrentes

do ato operatório. Está na função do médico detectar precocemente sinais de depressão, obesidade e hipertensão arterial, que não são incomuns nesses pacientes. Ainda que não haja doença, a visita médica amiga traz conforto e é um grande bem para qualquer pessoa, principalmente quando ela é tão especial.

Os conhecimentos da população sobre temas de saúde, acrescidos de informações atualizadas fornecidas pelos meios de comunicação, tornaram os pacientes e seus familiares cientes sobre os recursos da Medicina. Mesmo sem essa cobrança social, existe o dever moral de a equipe de saúde aprimorar-se em sua conduta e competência profissional para servir da melhor maneira possível.

Confirmando a característica bondosa, solidária e cordial do povo brasileiro, extrai-se dos estudos estatísticos de pesquisa nacional a prevalência superior a 90% da população favorável ao transplante intervivos. Essa maneira elegante de proceder ressalta, no cenário mundial, a honra de o Brasil ser um dos países com maior número absoluto de doações em vida.

Ao concluir esta análise, talvez seja pertinente uma reflexão sobre o famoso diálogo de Bertolt Brecht em sua peça "Galileu", na qual o personagem Andrea, lamentando, afirma ser "Infeliz o país que não produz heróis.", ao que Galileu rebate que: "Não, infeliz é o país que necessita de heróis." Já no que diz respeito à realidade dos transplantes, "Feliz é a nação, como a nossa, que possui os heróis representados pelos doadores vivos", dignos de receberem o respeito e o apoio da sociedade e dos profissionais de saúde, na real dimensão de sua grandeza.

Prof. Andy Petroianu
Editor convidado

ANÁLISE DOS RESULTADOS INICIAIS DO PROGRAMA DE TRANSPLANTE RENAL INTERVIVOS NO ESTADO DO PARÁ

Analysis of the initial results on the live donor kidney transplantation program in the State of Para

*Aluizio Gonçalves da Fonseca, Sílvia Cruz Mignone, José Ricardo Tuma da Ponte, Sidney Antonio Cruz,
Fernando Jordão de Souza, Paulo Martins Toscano, Mauro Ferreira de Almeida, Simone Martins Lima*

RESUMO

Objetivo: Avaliar os resultados iniciais deste programa, assim como identificar os principais fatores de risco relacionados com a perda do enxerto. **Métodos:** Foram avaliados retrospectivamente 65 transplantes renais intervivos, quanto à sobrevida do enxerto e sobrevida dos pacientes de um, três e cinco anos. Estas serviram como ponto de corte para a análise da importância de vários fatores de risco do doador e receptor para perda do enxerto. Para análise das sobrevidas foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Os modelos de regressão univariado e multivariado de Cox foram utilizados para os fatores de risco. **Resultados:** As sobrevidas do enxerto e dos pacientes de um, três e cinco anos foram respectivamente 98%, 91% e 83%; 98%, 95% e 87%. O óbito com enxerto funcional ocorreu em 60% dos pacientes. A análise univariada dos fatores demonstrou em ordem decrescente de importância que o número de transfusões, sorologia positiva para hepatite e citomegalovírus, doença de base, tipo de imunossupressão e tempo de diálise foram significativos para a perda do enxerto. A análise multivariada não mostrou qualquer significância estatística. **Conclusões:** Os resultados iniciais deste programa mostraram-se satisfatórios. Os óbitos por causas não relacionadas ao transplante representaram causa importante de perda do enxerto. Medidas no sentido de melhorar a avaliação clínica pré-operatória e atuar nos fatores de risco devem ser enfatizadas, visando melhorar os resultados do transplante renal intervivos em longo prazo.

Descritores: Transplante renal, mortalidade, Sobrevivência, Fatores de Risco, Sobrevivência de Enxerto.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência renal crônica, apresentando vantagens significativas em relação aos pacientes em diálise, principalmente na esfera psicológica e emocional, oferecendo inclusive a possibilidade de retorno ao trabalho.¹⁻⁴

Na atualidade, o número ainda pequeno de órgãos provenientes de doadores falecidos tem tornado o transplante renal intervivos a forma mais viável de suprir as necessidades dos pacientes em fila de espera.^{4,5}

Os resultados em curto prazo sofreram grande melhora com o advento de novos esquemas de imunossupressão. Todavia os resultados tardios ainda apresentam índices elevados de perda do enxerto.⁶ A literatura tem reportado inúmeros fatores prognósticos que podem afetar a sobrevida do enxerto e dos pacientes submetidos a transplante renal de doadores vivos.⁷⁻¹⁶

O primeiro transplante renal intervivos realizado no Estado do Pará ocorreu em Agosto de 1999. A implantação deste programa foi motivada pela necessidade de oferecer tratamento adequado à enorme demanda de pacientes com doença renal crônica no estado.

A proposta do presente estudo foi avaliar os resultados iniciais daquele programa, assim como os fatores de risco, associados com a perda do enxerto.

Instituição:

Departamento de Urologia do Hospital Ofir Lioila
Av. Magalhães Barata, 992
CEP 66063-240 - Belém - Pará
Tel./Fax: 55 91 3289-1000

Correspondência:

Aluizio Gonçalves da Fonseca
Tv. Dom Romualdo de Seixas, 1529 - Umarizal
CEP 66055-200 - Belém - Pará
Tel./Fax: 55 91 3223-3878
E-mail: agf@supridados.com.br

Recebido em: 29.06.2005

Aceito em: 30.03.2007

MÉTODO

De agosto de 1999 a Julho de 2004 foram realizados 65 transplantes renais intervivos no Departamento de Urologia do Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará, todos analisados retrospectivamente. O seguimento variou de 6 a 60 meses (média de 33 ± 38 meses). Entre os doadores, 26 eram do sexo masculino e 39 do feminino, com média de idade de 36 ± 10 anos. Entre os receptores havia 41 homens e 24 mulheres, com média de idade de $36,1 \pm 14$ anos. Estes receberam enxertos de 55 doadores relacionados e de 10 não relacionados. Apenas um paciente foi submetido a segundo transplante. Imunossupressão tríplice (ciclosporina, azatioprina e prednisona) foi utilizada em 49 pacientes, enquanto a utilização de micofenolato mofetil foi adicionada em 16 pacientes, em substituição à azatioprina.

Além dos dados demográficos descritos acima, outras variáveis e co-variáveis clínicas pré, trans e pós-operatórias, relacionadas aos doadores e receptores foram analisadas (tabelas 1, 2 e 3).

Doadores: As variáveis clínicas relacionadas aos doadores incluíram incompatibilidade HLA (0, 1 a 2, 3 a 4 e 5 a 6), Rim doado (esquerdo/direito), cirurgia de banco (reconstrução ex vivo dos vasos renais, sim/não), 1º tempo de isquemia quente (tempo entre o clampeamento da artéria renal até o início da perfusão em banco), 2º tempo de isquemia quente (tempo entre o início da anastomose vascular até a reperfusion do órgão) e tempo de isquemia

Tabela 1: Variáveis do doador e análise estatística univariada e multivariada pelo modelo de risco proporcional de Cox.

Análise estatística			
		Univariada	Multivariada
Variáveis do doador	n(65)	<i>p</i>	<i>p</i>
Sexo M/F	26/39	0,37	0,17
Idade	$36 \pm 10,4(20-58)$	0,66	0,12
DVR./DVNR.	55/10	0,20	0,25
Incompatibilidade HLA			
0	6	0,57	0,39
1 a 2	18	0,25	0,83
3 a 4	32	0,79	0,13
5 a 6	9	0,30	0,11
Rim doado E/D	60/5	0,76	0,68
Cirurgia de banco S/N	4/61	0,49	0,43
1ª TIQ(min)	$2,6 \pm 1,4(4-6)$	0,03	0,12
2ª TIQ(min)	$47,7 \pm 12,3(30-108)$	0,90	0,56
TIT(min)	$48,9 \pm 12,4(30,2-108,4)$	0,79	0,61

Abreviaturas: M/F: masculino/feminino; DVR/DVNR: doador vivo relacionado/doador vivo não relacionado; HLA: antígeno leucocitário humano; E/D: esquerdo/direito; S/N: sim/não; TIQ: tempo de isquemia quente; *p*: valor *p* (<0,05).

total (soma de ambos os anteriores) (tabela 1).

Receptores: As variáveis clínicas relacionadas aos receptores incluíram doença de base (GNC, urológicas, doença policística, nefropatia diabética, doenças sistêmicas e indeterminadas), tempo de diálise (meses), sorologia (negativa, CMV, hepatite B ou C, CMV+hepatite B ou C, CMV+toxoplasmose), creatinina pré-transplante, transfusões pré-transplante (0, 1 a 5, 6 a 10, 11 a 15, > 15), complicações cirúrgicas, imunossupressão, rejeição aguda e crônica (tabelas 2 e 3).

Análise estatística: A sobrevida do enxerto foi definida como receptores vivos com o enxerto funcional e, como desfecho,

Tabela 2: Variáveis do receptor e análise estatística pelo modelo de risco proporcional de Cox.

Análise estatística			
		Univariada	Multivariada
Variáveis do receptor	n(65)	<i>P</i>	<i>P</i>
Doença de base			
GNC	36	0,04	0,10
Urológicas	2	0,12	0,29
Dç. Policística	2	0,85	0,70
Nefropatia diabética	7	0,57	0,99
Dçs. Sistêmicas	7	0,11	0,49
Indeterminada	11	0,22	0,55
Tempo de diálise (meses)	$20,8 \pm 15,9(3-98)$	0,002	0,08
Sorologia			
Negativa	15	0,77	0,69
CMV	40	0,22	0,29
Hept. B ou C	3	0,75	0,41
CMV+Hept. B ou C	5	0,05	0,10
CMV+Toxopl.	2	0,24	0,20
Transfusões pré Tx			
0	10	0,37	0,52
1 a 5	42	0,36	0,30
6 a 10	9	0,98	0,94
11 a 15	2	0,07	0,53
> 15	2	0,04	0,42
Imunossupressão C/O	49/16	0,03	0,26

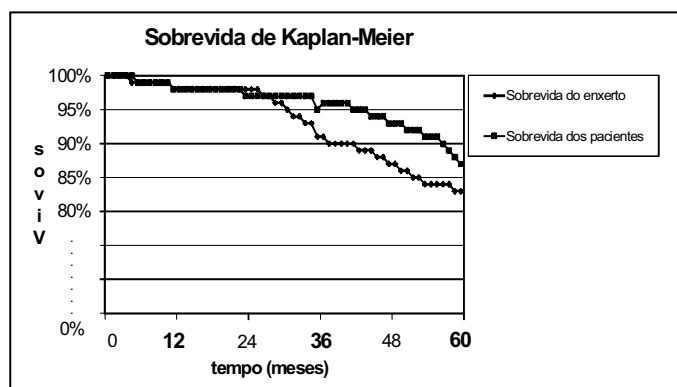
Abreviaturas: GNC: glomerulonefrite crônica; CMV: citomegalovírus; TX: transplante; Hepat.: hepatite; Toxopl.: toxoplasmose; C/O: clássica/outras; *p*: valor *p* (<0,05).

Tabela 3: Variáveis do receptor e análise estatística pelo modelo de risco proporcional de Cox.

Variáveis do receptor	n(65)	Análise estatística	
		Univariada	Multivariada
		P	p
Sexo M/F	41/24	0,60	0,19
Idade	36,1±14(11-70)	0,89	0,50
Creatinina pré Tx (ng/dl)	9,1±2,4(3-17,7)	0,28	0,59
Complicações cirúrgicas S/N	21/44	0,82	0,65
Rejeição aguda S/N	23/42	0,98	0,16
Rejeição crônica S/N	7,58	0,25	0,37

Abreviaturas: M/F: masculino/feminino; Tx: transplante; ng/dl: nanograma por decilitro; S/N: sim/não.

foi considerado nefropatia crônica do enxerto comprovada histologicamente, com necessidade de retorno à diálise ou óbito com o enxerto funcional. A sobrevida dos pacientes foi definida como óbito por qualquer causa. A análise da influência dos fatores de risco foi realizada utilizando-se os dois pontos de corte. Na análise de sobrevida de um, três e cinco anos foi utilizado o método de Kaplan-Meier (Figura 1). A análise univariada e multivariada dos fatores de risco dos doadores e receptores foi realizada pelo modelo de regressão do risco proporcional de Cox, aceitando-se como significância estatística o valor de $p < 0,05$ (tabelas 1, 2 e 3). Foi utilizado o software NCSS e PASS, versão 2005, Kaysville, Utha.

Figura 1: Sobrevidas do enxerto dos pacientes de 1, 3 e 5 anos em 65 transplantes renais intervivos.

RESULTADOS

Houve dez ocorrências no grupo estudado, sendo que seis pacientes foram a óbito: dois devido a choque cardiogênico, dois por infecção, um por fistula urinária e um devido à ruptura do enxerto. Quatro pacientes perderam o enxerto devido à rejeição crônica. A sobrevida de um, três e cinco anos do enxerto foi de 98%, 91% e 83%

respectivamente, e a sobrevida dos pacientes de um, três e cinco anos foi de 98%, 95% e 87%.

Entre os fatores de risco do doador, a análise univariada demonstrou que o 1º TIQ ($p: 0,03$) foi significativo para a perda do enxerto, enquanto na análise multivariada nenhum fator demonstrou significância estatística independente.

Entre os fatores de risco do receptor, a análise univariada demonstrou que o número de transfusões ($p: 0,04$), sorologia positiva para CMV+hepatite B ou C ($p: 0,04$), glomerulonefrite crônica ($p: 0,04$), esquema de imunossupressão utilizado ($p: 0,03$) e tempo de diálise ($p: 0,002$) mostraram-se significativos para perda do enxerto, enquanto na análise multivariada nenhum dos fatores de risco demonstrou significância. Não houve diferenças entre análises, utilizando-se a sobrevida do enxerto e sobrevida dos pacientes separadamente como ponto de corte para análise da influência dos fatores de risco.

DISCUSSÃO

A maioria dos autores considera os óbitos como perda do enxerto; entretanto, este modelo de análise pode superestimar os efeitos dos fatores de risco avaliados e alterar os resultados obtidos.¹⁷⁻²⁰

Os óbitos foram responsáveis por 60% dos pacientes censurados no presente estudo; por este motivo, procuramos analisar nossos dados utilizando os dois índices de sobrevida. Todavia, não houve diferenças nos resultados, fato que parece estar relacionado ao pequeno número de pacientes e ocorrências avaliados.

As sobrevidas do enxerto e dos pacientes em um, três e cinco anos comparam-se favoravelmente com as sobrevidas de um e cinco anos de 92%, 76% e 97%, 91% respectivamente, descritas por outros autores.¹⁶

Óbitos por causas diversas, não relacionadas ao transplante, são as principais causas não imunológicas de perda do enxerto, segundo registros da UNOS (United Network for Organ Sharing). Esta causa contribuiu com 23% dos casos no primeiro ano, e 35% após esse período.¹⁶ Na Europa e nos Estados Unidos, a doença coronariana é a principal causa dessa ocorrência, seguida de sepse, câncer e acidente vascular cerebral. Além disso, houve aumento de 14% nos anos 70 para 31% na década de 90 dos óbitos devido àquela causa.^{19,20} Quanto aos óbitos por sepse, observa-se redução de 43% para 27% na última década.²⁰ Segundo a UNOS, essa foi a causa de falha do transplante em 3% no primeiro ano e 1% após.¹⁶

Na análise estatística, procurou-se avaliar a importância de inúmeras variáveis independentes dos doadores e receptores na falha do transplante, adotando como ponto de corte para a sobrevida do enxerto e dos pacientes.

Entre as variáveis dos doadores, apenas o primeiro tempo de isquemia quente (1º TIQ) mostrou-se significativo na análise univariada. Essa variável não tem apresentado importância na literatura, e, apesar de não ter apresentado importância independente em um trabalho no qual esse fator foi importante, os valores registrados em minutos do 1º TIQ, mostraram-se inferiores aos desta amostra. Este fato pode estar relacionado com a curva de aprendizado no início do programa.²¹

Na análise das variáveis dos receptores, a análise univariada mostrou em ordem decrescente em importância que o número de transfusões, sorologia positiva para hepatite e citomegalovírus,

doença de base, tipo de imunossupressão e tempo de diálise influenciaram negativamente nas sobrevidas avaliadas, apesar de nenhum deles ter mostrado força independente, o que sugere que a perda do enxerto seja influenciada por múltiplos fatores de risco.

A utilização sistemática de transfusões sanguíneas como parte dos protocolos de imunossupressão foi utilizada até 1985. Após esse período, os poucos benefícios observados, além dos riscos potenciais de doenças infecto-contagiosas e melhora dos protocolos de imunossupressão desestimularam essa prática.²²⁻²⁵ A resposta imunológica às transfusões sanguíneas prévias ao transplante pode ser sensibilização ou tolerância. Em pacientes expostos previamente a aloantígenos em decorrência de transplantes anteriores, gestações múltiplas e transfusões sanguíneas maciças, podem desenvolver anticorpos anti-HLA. Por outro lado, nos pacientes não submetidos a estas condições, as transfusões têm sido associadas à redução da resposta imune e melhor sobrevida do enxerto.²⁴ Portanto, tal efeito paradoxal, faz com que essa questão esteja longe de ser resolvida. Os consensos atuais procuram evitar a sensibilização por transfusões múltiplas.²⁶ Em nossa amostra, todos os pacientes que sofreram rejeição crônica, receberam transfusões prévias, em média seis unidades de concentrado de hemáceas, fato que pode ser explicado pelo grande tempo de espera antes que o programa regional de transplantes fosse implantado. O risco relativo para perda do enxerto mostrou-se progressivamente maior com o aumento do número de transfusões, alcançando pico na faixa de 11 a 15 unidades de hemoderivados. Portanto, parece aconselhável evitar transfusões, principalmente em pacientes com sensibilização maciça prévia.

A sorologia positiva para Hepatite B ou C e Citomegalovírus representou fator de risco significativo para perda do enxerto. Alguns autores encontraram a mesma tendência em pacientes com sorologia para Citomegalovírus positiva; no entanto, com a exclusão dos pacientes que foram a óbito com o enxerto funcional a mesma perdeu significado, indicando que o resultado pode ter sofrido influência.²⁷ Por outro lado, outros autores não encontraram relação positiva nessa associação após seguimento de cinco anos.²⁸ A sorologia positiva para vírus da hepatite B e C pode influenciar negativamente a sobrevida de dez anos dos pacientes transplantados; todavia, essa tendência não ocorre nos casos de infecção isolada por um deles.²⁹ Estudos com um número maior de pacientes avaliando a associação de agentes infecciosos como fator de risco para perda do enxerto devem ser realizados.

Em nossa casuística, o diagnóstico de glomerulonefrite como doença de base no receptor apresentou significância estatística para perda do enxerto na análise univariada. Esse risco parece estar relacionado com a recidiva da doença no rim transplantado.³⁰ Os

mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela recidiva da doença primária não são bem conhecidos, assim como poucos trabalhos têm abordado esse assunto.^{30,31} A prevalência de recorrência da doença primária varia entre 1,8 e 6,5%.³⁰ Parece haver uma variação na prevalência de perda do enxerto entre as várias glomerulopatias, sendo mais prevalente na glomeruloesclerose focal segmentar, seguida de nefropatia por IgA, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatia diabética.^{16,30,31} Essa recorrência raramente ocorre antes de dois anos pós-transplante.³⁰

Em relação à imunossupressão, a grande maioria dos pacientes foi tratada com o esquema clássico, incluindo ciclosporina, azatioprina e prednisona, que é utilizado em inúmeros centros de transplante; por isso, não foi possível identificar o motivo de tal significância estatística.¹⁻¹⁵ Todavia, existe a possibilidade de que os baixos níveis séricos de ciclosporina associados à baixa aderência dos pacientes possam estar envolvidos.³⁰ Outra possibilidade é que possa ter havido interação com outras variáveis como a incompatibilidade do HLA, que estava na faixa de três a quatro em 70% dos pacientes que sofreram falência do enxerto. Apesar da falta de significância isolada neste estudo, este fator pode interferir negativamente na sobrevida do enxerto, segundo vários autores.^{16,29-31}

O tempo de diálise pré-transplante associou-se negativamente à sobrevida o enxerto. Segundo alguns autores, quanto maior o tempo de diálise, pior a sobrevida do enxerto.^{16,29-32} Períodos maiores que seis meses têm sido associados com significativo e progressivo risco de perda do enxerto.^{16,30} Pacientes submetidos a transplante sem diálise prévia apresentaram melhor sobrevida do enxerto, com redução dos índices de falência de 86% no terceiro ano de transplante.³² Por ser o único centro de transplante da região e encontrar-se em período recente de implantação, é compreensível que a maioria dos pacientes estejam em espera por longo tempo.

CONCLUSÃO

A avaliação dos resultados iniciais deste programa de transplante renal demonstra sobrevidas do enxerto e dos pacientes bastante satisfatórias. O óbito por causas não relacionadas ao transplante ainda representa importante causa de perda do enxerto. Entre os fatores de risco, transfusões sanguíneas, sorologia positiva para hepatite e citomegalovírus, glomerulonefrite, esquema de imunossupressão e tempo de diálise mostraram-se significativos para perda do enxerto. Por isso, medidas no sentido de melhorar a avaliação clínica pré-operatória e atuar nos fatores de risco devem ser enfatizadas, visando melhorar os resultados de longo prazo do transplante renal intervivos.

ABSTRACT

Purpose: To assess the initial results of this program, as well as identifying the main risk factors related to the graft loss. **Methods:** 65 living donor kidney transplantations have been retrospectively assessed as to the graft, patients, and total survival in 1, 3, and 5 years. These served as cut-point for the analysis on the importance of many donor and receptor risk factors for the graft loss. To assess the survival, the Kaplan-Meier method was used. The univariate and multivariate Cox regression models were used for the risk factors. **Results:** The graft survival and patients in 1, 3, and 5 years have been respectively 98%, 91%, and 83%; 98%, 95%, and 87%. The death with good functional graft occurred in 60% patients. The univariate analysis of the risk factors showed in decreasing importance that the amount of transfusions, positive serology for hepatitis and cytomegalovirus as base disease, kind of immunosuppressant, and extent of the dialysis were significant for the graft loss. The multivariate analysis showed no statistic significance. **Conclusions:** The initial results of this program revealed to be satisfactory. Death due to reasons that were not transplant-related represented an important cause

to the graft loss. Measures aimed to improve the clinic preoperative assessment and acting on the risk factors must be emphasized, seeking to improve the late results of the live donor kidney transplantations.

Keywords: Kidney Transplantation, mortality, Survival, Risk Factors, Graft Survival.

REFERÊNCIAS

- Haberal M, Emiroglu R, Moray G, Karakali H, Arslan G. Living-Donor kidney transplantation: Single center experience. *Transplant Proc* 2002; 34:2056-59.
- Thulo TP, Mobida MCM, Kobrin A, Ndlovu S, Becker P. Five-Year results of living related renal donation are similar to cadaveric transplantation in black south africans. *Transplant Proc.* 2002;34:2565-6.
- Vareesangthip K, Jitpraphai P, Vongwiwatana A, Permpikul P, Pornpong C, Larpkitkachorn R. Results of renal transplantation of the Siriraj Hospital-Thailand. *Transplant Proc.* 2003;35:159-62.
- Michelon T, Piovesan F, Santos P, Keitel E, Bittar A, Neumann J et al. Impact of using marginal donors and long cold ischemia time in renal transplant survival. *Transplant Proc.* 2000;32:2586-8.
- He X, Johnston A. Early acute rejection does not affect chronic allograft nephropathy and death censored graft failure. *Transplant Proc* 2004; 36:2993-96.
- Kwon OJ, Kwak JY. The Impact of sex and age matching for long-term graft survival in living donor renal transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:2040-2.
- Oh CK, Kim SJ, Kim JH, Shin GT, Kim HS. Influence of donor and recipient gender on early graft function after living donor kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:2015-7.
- Haberal M, Emiroglu R, Yagmurdu MC, Karakayali H, Moray G, Arslan G et al. Results with living-Donor kidney transplants from spouses: Fourteen years of experience at our center. *Transplant Proc.* 2002;34:2410-1.
- Park YH, Lee JN, Min SK, Lee WK, Lee YD. Comparative results of kidney transplantation from living donors. *Transplant Proc.* 2002;35:156-7.
- Park YH, Lee JN, Min SK, Lee WK, Joo KW, Cha MK et al. Review of 95 consecutive kidney transplantation in one center. *Transplant Proc.* 2003;35:145-6.
- Haberal M, Emiroglu R, Arslan G, Karakayali H, Moray G, Bilgin N. A retrospective analysis of 1000 renal transplantation performed at one center. *Transplant Proc.* 2002;34:2405-7.
- Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A. Risk factors for late allograft failure. *Kidney Int.* 2002;62:1848-54.
- Sirivongs D, Liawnoraset W, Pongskul C, Reungjui S. Graft survival analysis in kidney transplantation: A 12-year experience in a Thai Medical Center. *Transplant Proc.* 2004;36:2034-7.
- Kim SJ, Lee HH, Lee DS, Lee KW, Joh JW, Woo DH et al. Prognostic factors affecting graft and patient survival in cadaveric and living kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:2038-9.
- Xiao X, Li Y, Ao J, Chen Y. Analysis of prognostic factors affecting renal allograft survival. *Transplant Proc.* 1992;24:1442-6.
- Cecka M. Clinical outcome of renal transplantation: Factors influencing patient and graft survival. *Surg Clin North Am.* 1998 78:133-47.
- Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;75:361-7.
- Hetzel GR, Klein B, Brause M, Westhoff A, Willers R, Sandmann W. Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. *Transplant Int.* 2002;15:10-6.
- Yoshimura N, Oka Y, Nakane I, Aikawa M, Okamoto M, Akioka K, et al. Long-Term results and complications of living related kidney transplantation in a single center. *Transplant Proc.* 2002;34:1675-7.
- Howard RJ, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Patton PR, Pfaff WW et al. Graft loss and death: Changing causes after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33:3416.
- Roodnat JJ, Mulder PGH, Van Riemsdijk IC, Ijzermans JNM, Van Gelder T, Weimar W. Ischemia times and donor serum creatinine in relation to renal graft failure. *Transplantation.* 2003;75:799-804
- Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ, Pfaff W. Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. *Transplantation.* 1984;37:249-53.
- Pfaff WW, Fennell RS, Howard RJ, Ireland JF, Scornik JC. Planned random donor blood transfusion in preparation for transplantation: Sensitization and graft survival. *Transplantation.* 1984;38:701-3.
- Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ, Fennell RS, Pfaff WW. Role of regular and leukocyte-free blood transfusions in the generation of broad sensitization. *Transplantation.* 1984;38:594-8.
- Scornik JC, Pfaff WW, Howard RJ, Fennell III RS, Ramos E, Peterson JC. Increased antibody responsiveness to blood transfusions in pediatric patients. *Transplantation.* 1994;58:1361-5.
- Käble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M. Guidelines on Renal Transplantation. *European Urologic Association* 2004; Update:6-66.
- Fitzgerald JT, Gallay B, Taranto SE, Mcvicar JP, Troppmann C, Chen X. Pretransplant recipient cytomegalovirus seropositivity and hemodialysis are associated with decreased renal allograft and patient survival. *Transplantation.* 2004;77:1405-11.
- Dickenmann MJ, Cathomas G, Steiger J, Mihotsch MJ, Thiel G, Tamm M. Cytomegalovirus Infection and graft rejection in kidney transplantation. *Transplantation.* 2001; 71:710-11.
- Corrêa JRM, Rocha FD, Peres AF, Gonçalves LF, Manfro RC. Efeito a longo prazo da infecção pelo vírus das hepatites B e C na sobrevida de pacientes transplantados. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:389-94.
- Hariraran S. Long term kidney transplant survival. *Am J Kid Dis.* 2001; 38 Suppl 6:S44-50.
- Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:564-5.
- Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *New Engl J Med.* 2001;344:726-31.

DEMOGRAPHIC PROFILE IN LIVER TRANSPLANT CANDIDATES ON WAITING LIST

Perfil dos candidatos em lista de espera candidatos à transplante hepático

Camila César Winckler¹, Daniela Salate Biagioni¹, Regina Célia Callile de Paula¹, Milene Regina Bailo Gomes¹, Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida², Juan Carlos Llanos¹, Rodrigo Jose Polônio³, Giovanni Faria Silva³, Alexandre Bakonyi Neto¹

ABSTRACT

Liver transplantation is a life-saving therapy for patients with end-stage liver diseases. The post-transplant outcome depends on a wide knowledge of the patient's status and factors that may influence results and complications, as well as an interdisciplinary team approach. The assessment of liver transplant candidates includes both demographic and clinical aspects. **Purpose:** To assess the liver transplant candidates' profile in a Brazilian Medical School. **Methods:** Data from a retrospective analysis were attained from the records of patients included on the waiting list between October, 2003 and January, 2005. **Results:** Forty-four patients were included on the waiting list, being 90% (n=40) older than 40 years, and 84% male (n=37); white, 84% (n=37); married, 75% (n=33), and catholic, 72.8% (n=32). Patients' blood typing was A, B, AB, or O in 45.4%, 11.4%, 4.5%, and 38.7% patients, respectively. The occupation profile showed eleven patients in working active status (24.9%), with a lower than US\$130.00 average monthly income in 18 (40.9%) patients. The most frequent diagnosis was alcoholic cirrhosis (n=19; 43.2%) followed by hepatitis C virus in 9 patients (20.4%). According to the Child-Turcotte-Pugh scores, patients were classified as in B or C (81.8%). **Discussion:** The high concentration of the sugar cane in that region is probably responsible by the increasing distilled drink intake among patients. The resulting lack of activity of the terminal hepatic disease deprives them to offer support for their families, and the multi professional support is the most important approach to incentive the avoidance of a relapse of the after-transplant alcoholic ingestion. **Conclusion:** Patients' profile on our liver transplant waiting list showed poor, white, male, and inactive patients with alcoholic liver disease as the main reason for the transplantation.

Keywords: Liver transplantation, Epidemiology, Waiting Lists.

INTRODUCTION

The aim after a liver transplantation is to provide a satisfactory quality of life for patients with end-stage-liver disease, with the recovery of their work capacity.^{1,2} The after-transplant outcome depends on the wide knowledge of the patient's status and factors that may influence results and complications, as well as an interdisciplinary team approach.

The assessment of liver transplant candidates includes social-demographic information and clinical aspects. Furthermore, it makes possible an early intervention of patients on waiting list, and less post-transplant complications. The aim of this study was to assess the liver transplant candidates' profile in a Brazilian Medical School.

METHODS

All patients included on the liver transplant waiting list were evaluated at the Clinical Hospital of the Faculty of Medicine of Botucatu - UNESP. Data was attained from a retrospective analysis of the records of patients included on the waiting list between October, 2003 and January, 2005.

Institution:

¹ Division of Liver and Pancreas Transplantation, Department of Surgery, Faculty of Medicine of Botucatu - UNESP - SP - Brazil

² Tropical Disease and Diagnostic Image Department, Faculty of Medicine of Botucatu - UNESP - SP - Brazil

³ Internal Medicine Department, Faculty of Medicine of Botucatu - UNESP - SP - Brazil

Address:

Camila Cesar Winckler

R. Rodrigues do Lago, 331 - Centro

CEP 18602-091 - Botucatu - SP - Brasil

Telephone: 55 14 3882-4428

E-mail: camilawinckler@gmail.com

Recebido em: 12.07.2006

Aceito em: 30.03.2007

RESULTS

Forty-four patients were included on the waiting list, and 90% (n=40) were older than 40 years, and 84% (n=37) were male. Patients blood typing was A, B, AB or O in 45.4%, 11.4%, 4.5% and 38.7%, respectively. Patients were white (n=37; 84%), married (n=33; 75%) and catholic (n=32; 72.8%). Their occupation profile showed: 11 (24.9%) were active, 12 (27.4%) were receiving physical disability benefit, 12 (27.2%) were retired, 7 (16%) were unemployed, and 2 (4.5%) were uninformed. The most frequent diagnosis was alcoholic cirrhosis (n=19; 43.2%) followed by hepatitis C virus (n=9; 20.4%), HCV + alcohol (n=8; 18.2%), HBV (n=2; 4.5%), cryptogenic (n=2; 4.5%) and others causes (13.7%). The average monthly income showed that 18 (40.9%) earned less than US\$130.00, 13 (29.6%) received from US\$130.00 to US\$390.00, 6 (13.6%) from US\$ 390.00 to US\$780.00, 3 (6.9%) more than US\$780.00, and 4 (9%) were uninformed. According to the Child-Turcotte-Pugh scores (CTP), patients were classified in Child A, B, and C in 18.2%, 63.6% and 18.2%, respectively. At the period of the study, the mortality while on waiting list was observed in 15.9% of the patients included.

DISCUSSION

End-stage liver disease secondary to hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) is the leading indication for liver transplantation worldwide.³ However, alcoholic liver disease (ALD)

is the second major indication for transplantation in the United States and Europe in approximately 17 to 25% of liver transplants performed.^{4,5,6}

In contrast, alcoholic liver disease was the main indication for liver transplant in our institution, probably related to the low number of patients in an emergent center, as well as the poor social-economic and low educational condition of patients.

The high concentration of sugar cane culture in that region is probably responsible for the increasing intake of distilled beverage among all patients.

The inactivity resulted from the end stage liver disease privates them to support their families, making the multi professional follow-up the most important approach to avoid the after-transplant alcoholic intake relapse.

The mortality on our waiting list was of 15.9%, and it was lower than the mortality rate recorded in the whole Sao Paulo State (18.5% in 2004). In fact, the mortality in our Institution could be under evaluated due to the short period of time analyzed (from October, 2003 to January, 2005).

CONCLUSION

The patients' profile on our liver transplant waiting list showed poor, white, male and inactive patients with alcoholic liver disease as the main reason for the transplantation.

RESUMO

O Transplante Hepático é o último recurso para pacientes com doenças hepáticas em estágio terminal. O resultado após o transplante depende de um amplo conhecimento da condição do paciente, dos fatores que possam influenciar os resultados e complicações, bem como uma adequada abordagem por uma equipe interdisciplinar. A avaliação dos candidatos ao transplante hepático inclui informações demográficas e aspectos clínicos. **Objetivo:** Avaliar o perfil dos candidatos a transplante hepático do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. **Método:** Os dados foram obtidos através da análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes listados entre outubro de 2003 a janeiro de 2005. **Resultados:** Dos 44 pacientes avaliados, 90% (n=40) tinham mais de 40 anos, com predominância do sexo masculino - 84% (n=37). Quanto ao estado civil, religião e raça, predominaram os casados 75% (n=33), católicos 72,8% (n=32) e brancos 84% (n=37), respectivamente. O tipo sanguíneo mais freqüente foi A em 45,4% (n=20), seguido de O, B e AB. Somente 24,9% (n= 11) dos pacientes listados estavam trabalhando, com renda média mensal de ≤ US\$ 130,00 em 40,9% (n= 18) dos pacientes. O diagnóstico mais freqüente foi cirrose hepática por álcool em 43,2% (n=19), seguido por vírus da Hepatite C 20,4% (n=9). Segundo a classificação de Child-Pugh, os pacientes foram classificados em B e C em 81,8% (n=36). **Discussão:** A alta concentração da cultura da cana-de-açúcar nesta região é provavelmente a responsável pela crescente ingestão de bebida destilada pelos pacientes. A inatividade resultante da doença hepática terminal priva-os de oferecer suporte para seus familiares, fazendo do apoio multiprofissional a mais importante aproximação ao incentivo de evitar a recaída da ingestão alcoólica após o transplante. **Conclusão:** O perfil do nosso serviço demonstra que a maioria dos pacientes em lista de espera para Transplante Hepático é carente, branca, homem, inativo e o principal diagnóstico é a doença hepática por álcool.

Descritores: Transplante de Fígado, Epidemiologia, Listas de Espera

REFERENCES

1. Leonardi LS, Boin IFSF, Leonardi MI. Indicação e resultados do transplante hepático em adultos. *Arq Gastroenterol.* 1998;35(3):198-206.
2. Castro-e-Silva Jr O, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Silva RF, Sasso KD et al. Liver transplantation: indication and survival. *Acta Cir Bras.* 2002;17:83-91.
3. Rosen HR. Hepatitis B and C in the liver transplant recipient: current understanding and treatment. *Liver Transpl.* 2001;7:S87-S98.
4. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States: 1988-1995. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:212-9.
5. Neuberger JM, Schultz KH, Day C, Fleig W, Berlakovich G A, Berenguer M et al. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2002;36:130-7.
6. Pereira SP, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease at King's College Hospital: survival and quality of life. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:245-50.

AVALIAÇÃO FUNCIONAL DA TERAPIA AUTÓLOGA DE CÉLULAS DERIVADAS MEDULA ÓSSEA, FRAÇÃO MONONUCLEAR NO TRAUMA CRÔNICO DA MEDULA ESPINAL – MODELO EXPERIMENTAL EM ANIMAIS

Functional assessment of autologous bone marrow cell therapy, mononuclear fraction on Chronic Spinal Cord injury: An experimental animal model

Katherine Athayde Teixeira de Carvalho^{1,2}, Emiliano Neves Vialle³, Guilherme Henrique Gonçalves Moreira¹, Julio César Francisco¹, Rossana Baggio Simeoni¹, Leila de Oliveira¹, Ricardo Corrêa Cunha⁴, Luiz Cesar Guarita-Souza¹, Márcia Olandoski¹, Luiz Roberto Gomes Vialle¹

RESUMO

O implante de diversos tipos celulares tem sido proposto para o tratamento de lesão da medula espinal após trauma, visando sua regeneração funcional. **Objetivos:** Avaliar os efeitos funcionais da terapia autóloga de células derivadas da medula óssea, fração mononuclear no trauma crônico da medula espinal. **Métodos:** 70 ratos foram submetidos à lesão da medula espinal por impacção, sendo avaliados diariamente quanto à função motora, com o auxílio de escala motora de Basso, Beattie e Bresnahan a cada 48 horas, durante a pesquisa. Catorze dias depois, os animais com escore ≤ 16 foram divididos de modo aleatório em dois grupos: Controle (veículo) versus Estudo (células), aos quais foram administradas injeções no parênquima da medula espinal de acordo com o grupo, e avaliados por dez dias a partir do implante, seguido de eutanásia. As células derivadas da medula óssea, fração mononuclear, foram isoladas e obtidas por punção-aspiração da medula óssea, seguido de gradiente de densidade ($d=1,077\text{g/m}^3$). Análise estatística: em relação aos escores percentuais, as comparações foram realizadas entre os grupos: teste não-paramétrico de Mann-Whitney, e para as comparações dentro dos grupos: teste não-paramétrico de Wilcoxon. **Resultados:** Dos 70 animais, 24 obtiveram escore ≤ 16 , sendo submetidos à pesquisa: grupo Controle ($n=11$) e grupo Estudo ($n=13$). Destes, 7 e 11, respectivamente, terminaram a pesquisa. As análises estatísticas não demonstraram significância para ambos os testes entre os dois grupos ($p>.05$). **Conclusão:** O implante de células derivadas da medula óssea, sua fração mononuclear não demonstrou ser funcionalmente efetiva no trauma crônico da medula espinal, no modelo proposto.

Descritores: Trauma da medula espinal, implante, células da medula óssea, ratos.

Instituições:

¹ Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (ICBS-PUCPR) - Curitiba

² Instituto Pelé Pequeno Príncipe (Complexo Hospitalar Pequeno Príncipe) - Curitiba

³ Hospital Cajuru (PUCPR) - Curitiba

⁴ Centro de Estudos da Performance Física (UFPR) - Curitiba

Correspondência:

Katherine Athayde Teixeira de Carvalho
Alameda Carlos de Carvalho, 655 / 1405 - Centro
CEP 80430-180 - Curitiba - Paraná
Tel./Fax: 55 41 3223-1689
E-mail: katherincarv@gmail.com

Recebido em: 05.09.2006

Aceito em: 28.02.2007

INTRODUÇÃO

A lesão da medula espinal traumática (LMT) é uma das mais devastadoras entre as lesões que afetam o ser humano.

A LMT atinge principalmente a faixa etária mais exposta a acidentes, que, em geral, é também a mais produtiva. Cerca de 60% dos casos de LMT ocorrem em pessoas entre 16 e 30 anos de idade, mas a média vem crescendo com o aumento da longevidade do ser humano, chegando a 38 anos na última década.¹

O tratamento se faz atualmente através da prevenção da lesão progressiva pós-trauma e da restauração de neurônios danificados.² Vários estudos demonstraram o efeito protetor dos corticóides, em particular da metilprednisolona, quando utilizada nas primeiras oito horas após o trauma, demonstrando que o dano medular é progressivo, podendo ser reduzido com tratamento adequado.³

No campo da regeneração, novas técnicas de biologia molecular que identificam e sintetizam proteínas com a atividade do fator de crescimento neuronal têm sido aplicadas com sucesso em ratos.⁴

A maior parte das pesquisas que apresentaram resultados aplicáveis ao ser humano foi realizada em pequenos animais em etapa pré-clínica, sendo que os principais estudos na área de trauma da medula espinal concentraram esforços para a padronização de um modelo semelhante ao do trauma do ser humano. Desta maneira, os tratamentos propostos são testados, supostamente, sobre portadores de lesões idênticas, o que torna as análises mais confiáveis. Os pesquisadores admitem que o melhor animal para essas experiências é o rato, sendo que a única forma de comparar resultados é a partir de lesões padronizadas e em grande número de espécimes.^{5,6,7,8}

Por outro lado, a pesquisa de regeneração tecidual utiliza vários tipos celulares provenientes ou não da medula óssea. Em particular, pelo fácil acesso e obtenção de células derivadas da medula óssea, elas são muito estudadas, inclusive para outras doenças. As células da medula óssea, fração mononuclear apresentam duas características: capacidade de renovação das linhagens hematopoiéticas e mesenquimais, sendo que a linhagem mesenquimal possui a potencialidade de originar vários tipos celulares maduros com características morfológicas e funções especializadas. As funções primárias de células da medula óssea, fração mononuclear são de homeostase sanguínea, através de proliferação dos precursores da linhagem hematopoiética e da linhagem mesenquimal para os tecidos derivados do mesênquima e, com certas limitações, na dependência da reprogramação nuclear.^{9,10,11,12}

Além disso, as células mesenquimais estão dispersas nos tecidos maduros internos, atuando de formas diversas, dependendo do local onde são desenvolvidas. Descobertas recentes têm demonstrado o grande potencial clínico-regenerativo das células mesenquimais, inclusive nas provenientes do tecido adiposo, existindo potencial de diferenciação até para progenitores neurais.¹³⁻¹⁴

Baseando-se no princípio de que as células mesenquimais são pluripotentes contendo sub-populações celulares capazes de se diferenciarem de acordo com o meio *in vitro*, espera-se que as células derivadas da medula óssea, sua fração mononuclear, quando transplantadas por interação celular tecidual *in vivo*, sejam capazes de diferenciarem-se em células do tecido no qual foi transplantada e regenerando-o, inclusive com recuperação funcional.¹¹

Desta forma, propomos a utilização do modelo de lesão crônica da medula espinal pela impacção (contusão), para analisar os efeitos clínicos da terapia celular por implante de células derivadas da medula óssea: fração mononuclear através de implante intraparenquimatoso.

MÉTODO

Os experimentos foram realizados seguindo as normas e princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética de Experimentação Animal (CEEAA) do Setor de Ciências Biológicas da UFPR (processo: 23075.047723/2007-89).

Procedimento cirúrgico: Foram utilizados 70 ratos Wistar machos (260-300g) provenientes do Biotério Central da PUC-PR. Os ratos foram armazenados em gaiolas de polipropileno, agrupados em dupla sob ciclos claro/escuro (12/12h). Todos os animais foram alimentados com água e ração. Os animais foram anestesiados com ketamina (80 mg/kg, i.p.) e xilazina (10 mg/kg, i.p.). A antibiótica-terapia profilática foi realizada com cefalotina 1mg/kg. O dorso de cada animal foi depilado, sendo

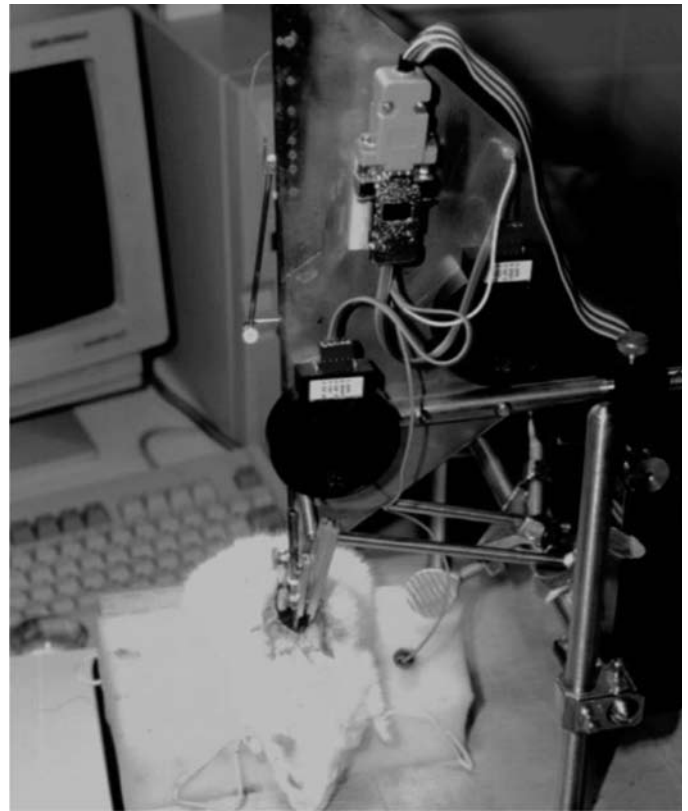


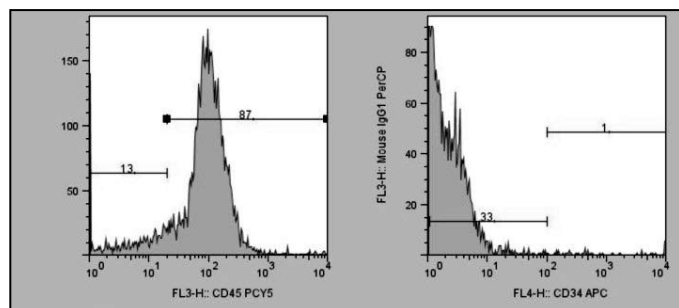
Figura 1: Aparelho Impactor NYU: Queda de uma barra de 10g de uma altura de 12,5mm em uma área seccional de 2mm² da medula espinal nível T9 e T10 após a laminectomia dorsal.

estes posicionados em decúbito ventral. Foi realizada no dorso de cada animal, após a anti-sepsia de pele, uma incisão longitudinal mediana de 5 cm, sendo a musculatura paravertebral afastada e seguida de laminectomia de T9-T10.

A lesão contusa da medula espinal foi provocada pela queda de uma haste de 10g de uma altura de 12.5mm, em área seccional de 2mm², pelo aparelho *Impactor New York University* (INYU) (Figura 1).⁸ Após esse procedimento, todos os animais foram acompanhados diariamente, realizando-se a expressão vesical manual pelo método de Crede, 8/8 h, e análise motora com o auxílio do escore motor de Basso, Beattie e Bresnahan (B.B.B.) realizado a cada 48 horas. Esse escore consiste numa escala que varia de zero a 21, sendo zero a ausência total de movimentos, e 21 a presença de movimentos normais (Anexo I).¹⁵

Obtenção do sangue da medula óssea: Para cada animal, a obtenção do sangue da medula óssea foi realizada pelo método de punção-aspiração na medula óssea dos ratos, sempre precedida de anestesia: Ketamina 50mg/Kg e Xilazina 10mg/Kg. Os animais foram colocados em posição de decúbito lateral com a perna superior flexionada e a inferior reta. A punção-aspiração foi realizada na crista ilíaca posterior do fêmur por seringa descartável (BD-Plastipak®) de 5mL, com 0,2 mL de heparina (5.000UI/ mL), com agulha 25X8 21 mm G1 (BD- Precision Glide®); foi coletado cerca de 1mL do sangue da medula óssea de cada rato, seguida de identificação das seringas.

Figura 2: Histogramas dos resultados de citometria de fluxo: células mononucleares derivadas da medula óssea. CD45⁺ e CD34⁺.



Isolamento das células da medula óssea, fração mononuclear:

O material obtido na técnica de punção-aspiração foi levado sob o fluxo laminar à cabine de segurança biológica de classe II. Todas as soluções utilizadas no processo foram rigorosamente controladas quanto à esterilidade e composição.

No isolamento da fração mononuclear utilizou-se o gradiente de densidade ($d=1,077\text{g/m}^3$) (Ficoll-Hypaque -Sigma, St. Louis, MO) e o Meio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM-GIBCO BRL) suplementado com 1% de antibiótico (penicilina e estreptomicina) e 20% de solução tampão. Ao material coletado foram adicionados 9mL de meio IMDM, acrescentados 3mL de Ficoll-Hypaque e então centrifugado por 40 minutos a 400g em temperatura de 18°C. Após a centrifugação, 5mL foram aspirados da camada de plasma junto ao meio e descartados, seguido da remoção cuidadosa do anel de células de aspecto esbranquiçado, sendo transferido para outro tubo de 15mL completando o volume com o meio, seguido de centrifugação a 400g por dez minutos. O sobrenadante foi então desprezado e o precipitado foi re-suspenso no meio IMDM e novamente centrifugado a 400g por dez minutos, sendo retirado e desprezado o sobrenadante.¹⁶ Seguiram-se as contagens diretas de células no hemocítmetro com o auxílio do azul de Trypan. As amostras de células foram analisadas por imunofenotipagem, com o auxílio de citometria de fluxo (FACScalibur Becton-Dickson), para marcadores anti-CD45 (PE-Cy5 [Clone OX-1] Becton and Dickson-USA) e anti-CD34 (APC[clone 58], Becton and Dickson-USA) e caracterização destas como CD45⁺ e CD34⁺ (Figura 2).

Implante: As células derivadas da medula óssea, fração mononuclear foram suspensas no IMDM, contendo 20% de soro bovino fetal (SBF, Gibco BRL, Grand Island, NY) e 1% de antibiótico (100 µg/mL de penicilina e 100 µg/mL estreptomicina).

O implante foi realizado 14 dias após a lesão no parênquima medular espinal no nível T09-T10 (Figura 3).

A concentração celular para o grupo de Estudo foi de 10^5 , sendo o volume de 150µL para ambos os grupos. A infusão foi por meio de seringa descartável 100U/1mL com agulha 30G1/2.

Eutanásia e fixação de tecido: Após dez dias do implante, a eutanásia dos animais foi realizada com auxílio de tiopental (100mg/kg, i.p.), seguida de ex-sanguínea completa e de infusão de 300 mL de solução formalina 10% tamponada para a fixação.

Análise estatística: Na comparação dos grupos controle e estudo, as diferenças foram consideradas nos escores percentuais em relação à avaliação basal (após o trauma e antes do implante), tendo sido usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Nas comparações entre os grupos em relação aos escores percentuais,

e para as comparações entre a avaliação basal e as avaliações após dez dias de implante dentro dos grupos, foi realizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon.

RESULTADOS

Dos 70 ratos lesados, 48 sobreviveram para as análises, sendo que 30 animais obtiveram escore ≤ 16 e destes, seis foram excluídos da análise por condições deletérias: autofagia e infecções. Os 24 animais foram então divididos de modo aleatório para os grupos: Estudo ($n=13$) e Controle ($n=11$). Quatro animais do grupo Controle e dois do grupo Estudo morreram após a terapia, terminando sete animais do grupo controle (63,6%) e 11 do grupo terapia (84,6%). As análises estatísticas não demonstraram significância: $p>.05$ para ambos os testes (Figuras 4 e 5). Complicações foram observadas nos animais: autofagia (8,6%) e oclusão das vias urinárias (11,4%), ambos do total de animais lesados.

DISCUSSÃO

As células-tronco derivadas da medula óssea adultas, fração mononuclear apresentam sub-frações de 0,001%-0,01% de células pluripotentes (células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea) e, para obter resultados benéficos, talvez haverá necessidade de transplantar maior número de células-tronco mesenquimais ou de células-tronco mesenquimais já diferenciadas para a linhagem neuronal.¹¹

As injeções no parênquima medular espinal foram traumáticas, demonstrado pelo decréscimo do escore clínico 24hs após a terapia celular; no entanto, essa via de administração garantiu a entrega das células no local da lesão (Figura 4).

O trauma inerente ao ato da terapia celular poderá ser minimizado com a utilização de seringa de Hamilton (modelo 702) e respectiva agulha: “gauge” 22S “Point” -4 e conseqüentemente, menor volume com veículo: 15 µL, pois a própria difusão do veículo poderia explicar o decréscimo do escore clínico após a terapia, considerando-se uma injúria tecidual adicional.

Nossos resultados assemelham-se aos resultados recém-publicados com o modelo de secção completa da medula por clipagem e



Figura 3: Injeção intraparequimatosa na medula espinal nível T09-T10.

Figura 4: Nas comparações entre grupos em relação aos escores percentuais foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, e nas comparações entre a avaliação basal e a avaliação após 10 dias de terapia dentro dos grupos, foi aplicado o teste não-paramétrico de Wilcoxon. Para ambos os testes não houve significância (ns) estatística: $p > .05$.

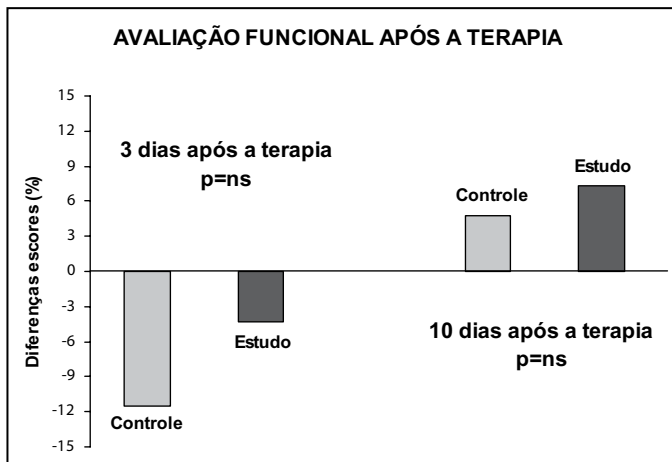
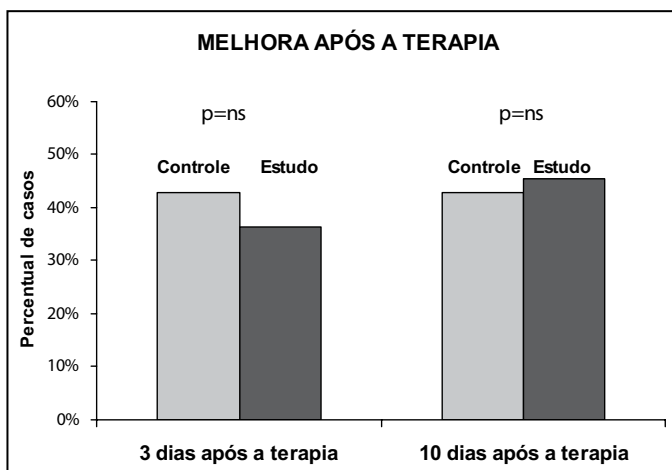


Figura 5: Teste exato de Fisher. Valores de $p > .05$ indicaram ausência de significância estatística (ns).



descartando a possibilidade desse tratamento com células adultas derivadas da medula óssea, sua fração mononuclear, no trauma crônico da medula espinal, e afastando a transferência desse modelo de terapia assim proposto para o ser humano.¹⁷

Salientamos que este trabalho deu início a uma linha de pesquisa de terapia celular associada ao modelo de lesão por contusão (etapa pré-clínica) para testarmos outros tipos celulares. Nossos resultados não invalidam a possibilidade de resultados benéficos no trauma agudo da medula espinal.

CONCLUSÃO

O implante de células derivadas da medula óssea, sua fração mononuclear não demonstrou ser funcionalmente efetivo no trauma crônico da medula espinal, no modelo proposto.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Alberto Veiga Accioly pelo apoio institucional da PUCPR.

ANEXO I

Escala Basso, Beattie and Bresnahan (B.B.B.)¹⁵

A escala de BBB observa os movimentos da articulação do quadril, joelho, tornozelo, posição do tronco, rabo e patas traseiras. A partir dessas observações, foram atribuídos pontos de zero a 21, sendo que zero correspondente à ausência total de movimentos e 21 à presença de movimentos normais.

0 - não observação de movimento nos membros posteriores (MP).

1 - suave movimento de uma ou duas articulações, normalmente do quadril e/ou joelho.

2 - extenso movimento de uma articulação ou extenso movimento de uma articulação e suave movimento de outra articulação.

3 - extenso movimento de duas articulações do MP.

4 - suave movimento de mais de três articulações MP.

5 - suave movimento de duas articulações e extenso movimento de uma terceira.

6 - extenso movimento de duas articulações e suave movimento de uma terceira ou extenso movimento nas três articulações do MP.

7 - largo movimento com nenhum peso de suporte ou colocação plantar da pata com nenhum peso de suporte.

8 - sustentação plantar da pata com peso suporte em postura (quando parado) ou ocasional, freqüente, ou consistente suporte de peso na passada dorsal e nenhum apoio nas passadas plantares, movimentos suaves sem suportar o peso do corpo.

9 - ocasional suporte de peso na passada plantar, nenhum MA (membros anteriores)-MP coordenação.

10 - freqüência constante do suporte de peso na passada plantar, nenhuma MA-MP coordenação.

11 - freqüência constante do suporte de peso na passada plantar e ocasional MA (movimento anterior) de coordenação.

12 - freqüência constante do suporte de peso na passada plantar e freqüente MA-MP de coordenação.

13 - constante suporte de peso na passada plantar, constante MS-MP de coordenação;

14 - constante passada plantar e constante MA-MP com coordenação e predominância da posição das patas em rotação (interna ou externa) quando começa o contato inicial com a superfície antes mesmo de levantar no fim da postura ou freqüente passada plantar, constante MA-MP com coordenação e ocasional passada dorsal.

15 - constante passada plantar e constante MA-MP coordenados; e nenhum movimento dos dedos dos pés ou ocasional movimento dos dedos dos pés durante o avanço do membro seguinte. Predominante posição da pata, paralela ao corpo no contato inicial.

16 - constante passada plantar e constante coordenação MA-MP durante o andar; e dedos dos pés livres ocorrem freqüentemente durante o avançar dos membros dianteiros predominantemente as posições das patas estão paralelas no contato inicial e rodado ao se levantar.

17 - constante passada plantar e constante coordenação MA-MP durante o andar; e os dedos dos pés estão livres freqüentemente

durante o avançar dos membros dianteiros e a posição das patas estando paralelas no contato e ao levantar-se.

18- constante passada plantar e constante coordenação MA-MP durante o andar; os dedos dos pés livres ocorrem constantemente durante o avançar dos membros dianteiros predominantemente; a posição das patas estão paralelas no contato inicial e rodada ao levantar-se.

19- constante passada plantar e constante coordenação MA-MP durante o andar, os dedos dos pés livres ocorrem constantemente durante o avançar dos membros dianteiros predominantemente; a

posição das patas estão paralelas no contato inicial e ao levantar-se; o rabo mantém-se para baixo o tempo todo ou apenas parte dele.

20- constante passada plantar e constante coordenação ao andar, constante movimento livres dos dedos dos pés; predominantemente, as posições das patas estão paralelas no contato inicial e ao levantar-se; instabilidade do tronco; rabo constantemente para cima.

21- constante passada plantar e andar coordenado, constantes movimentos livres dos pés, posição das patas predominantemente paralelas durante a postura, constante estabilidade de tronco, rabo constantemente para cima.

ABSTRACT

The cell therapy using several cell types has been proposed to promote regeneration after spinal cord injury. **Purpose:** To assess functional effects of the autologous bone marrow cells, mononuclear fraction transplantation in the chronic spinal cord trauma. **Methods:** 70 adults, male Wistar rats were submitted to spinal cord contusion injury by Impactor, being assessed every 48 hours using the Basso, Beattie and Bresnahan locomotor rating scale. After 14 days, those animals with score ≤ 16 were randomly divided in two groups: Control (vehicle) versus Study (with parenchymal cell infusion), which were followed-up for 10 days. The bone marrow cells, mononuclear fraction (CD45⁺ e CD34⁺) were attained and isolated by puncture-aspiration of the bone-marrow and by density gradient ($d = 1.077$). Statistics Analysis: as to the percentage scores, comparisons were performed between groups: non-parametric Mann-Whitney test, and for the comparison into groups: non-parametric Wilcoxon test. **Results:** From 70 animals, 24 rats attained ≤ 16 scores, and were submitted to the therapy: Control group ($n=11$), and Study group ($n=13$). From these, 7 and 11, respectively, ended the research. The statistical analysis did not show any significance: $p > .05$ in both tests. **Conclusion:** The bone marrow cell therapy, mononuclear fraction had not shown functional effectiveness in chronic spinal cord injury in this model.

Keywords: spinal cord, trauma, cell therapy, bone marrow, mononuclear cells, rat.

REFERÊNCIAS

1. National Spinal Cord Injury Statistical Center. J Spinal Cord Med. 2005;28(4):379-80.
2. Anderson DK, Braughler JM, Hall ED, Waters TR, McCall JM, Means ED. Effects of treatment with U-74006 on neurological outcome after experimental spinal cord injury. J Neurosurg. 1988;69(4):562-7.
3. Braughler JM, Hall ED. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. J Neurosurg. 1983;59(2):256-61.
4. Constantini S, Young W. The effects of methylprednisolone and ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. J Neurosurg. 1994;80(1):97-111.
5. Falconer JC, Narayana PA, Bhattacharjee M, Liu SJ. Characterization of an experimental spinal cord injury model using waveform and morphometric analysis. Spine. 1996;21(1):104-12.
6. Noble LJ, Wrathall JR. Spinal cord contusion in the rat: morphometric analyses of alterations in the spinal cord. 1985; Exp. Neurol. 88(1):135-49.
7. Wrathall JR, Petegrew RK, Harvey F. Spinal cord contusion in the rat: production of graded, reproducible, injury groups. 1985; Exp. Neurol. 88(1):108-22.
8. Vialle E, Vialle LRG, Razera E, Cechinel C, Leonel I, Seyboth C. Avaliação da recuperação motora em ratos submetidos a lesão medular experimental. 1999; Rev Bras Ortop. 34:85-9.
9. Hermann A, Gastl R, Liebau S, Popa MO, Fiedler J, Boehm BO et al. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. 2004; J Cell Sci. 117(Pt19):4411-22.
10. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. PNAS. 2002;99(4):2199-204.
11. Verfaillie, CM Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. Trends Cell Biol. 2002;12(11):502-8.
12. Jaenisch R, Young R. Stem Cells, the Molecular Circuitry of Pluripotency and Nuclear Reprogramming. Cell. 2008;132:567-82.
13. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrel JW, Katz AJ et al. Multilineage Cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. 2001;7:211-28.
14. Ashian PH, Elbarbary AS, Edmonds B, Deugarte, D, Zhu M, Zuk PA et al. In vitro differentiation of human processed liposiphate cells into early neural progenitors. Plast Reconstr Surg. 2003;111:1931-92.
15. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. J Neurotrauma. 1995;12:1-21.
16. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1g. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1968;97:77-89.
17. Roussos I, Rodriguez M, Villan D, Ariza A, Rodriguez L, Garcia J. Development of a rat model of spinal cord injury and cellular transplantation. Transplant Proc. 2005;37(9):4127-30.

ESTUDO MORFOMÉTRICO COMPARANDO DUAS ALTERNATIVAS DE RECONSTRUÇÃO DA VIA DE EFLUXO VENOSO DO ENXERTO NO MÉTODO PIGGYBACK DE TRANSPLANTE DE FÍGADO

Morphometric study comparing two methods of hepatic venous outflow reconstruction in piggyback liver transplantation

Fabricio Ferreira Coelho¹, Paulo Celso Bosco Massarollo¹, Gina Camilo Rocha Silvestre¹, Henrique Dametto Giroud Joaquim¹, Fabio Pescarmona Gallucci¹, Fernando Matheus¹, Rodrigo José de Oliveira¹, Consuelo Junqueira Rodrigues¹, Aldo Junqueira Rodrigues Júnior¹

RESUMO

Introdução: A frequência de complicações do efluxo venoso no transplante de fígado *piggyback* (Tx) está relacionada com o tipo de reconstrução empregado. Há uma baixa incidência quando são utilizadas as três veias hepáticas (DME) do receptor. No entanto, nessa modalidade, existe redução na eficiência do retorno venoso na fase anepática do Tx. A utilização do óstio das veias hepáticas direita e média (DM) propicia menor constrição da veia cava inferior (VCI). Entretanto, esse benefício só se justifica se a via de efluxo venoso obtida não apresentar restrições anatômicas. **Objetivo:** Comparar a congruência do perímetro da VCI com o das bocas anastomóticas e dos óstios de drenagem na VCI, obtidos nas modalidades DM e DME. **Método:** Realizou-se estudo prospectivo morfométrico em 16 cadáveres frescos, aferindo-se o perímetro da VCI (PVCI) e, nas reconstruções DM e DME, o perímetro das bocas anastomóticas (PDM e PDME) e dos óstios de desembocadura na VCI (PoDM e PoDME). A análise estatística foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. **Resultado:** Os valores de PDME ($137,2 \pm 24,3$ mm; $p < 0,001$), PDM ($123,2 \pm 20,1$ mm; $p = 0,003$) e PoDM ($116,6 \pm 17,5$ mm; $p = 0,027$) foram significativamente maiores do que PVCI ($107,9 \pm 18,8$ mm). PDME foi significativamente maior que PDM ($p = 0,004$) e PoDM ($p = 0,001$). **Conclusão:** A modalidade DM apresenta perímetro maior que o da VCI tanto no sítio de anastomose quanto no óstio de desembocadura na VCI. Em comparação com DME, a modalidade DM apresenta perímetro mais congruente com o da VCI.

Descritores: Transplante de Fígado, Anatomia, Veias Hepáticas, Circulação Hepática, Estudo Comparativo, Cadáver.

INTRODUÇÃO

No transplante hepático (Tx), a reconstrução da via de efluxo venoso deve, idealmente, atingir duas metas principais: a primeira é garantir uma drenagem venosa adequada, evitando as graves consequências da congestão aguda do fígado, as quais podem determinar mortalidade de até 24%;¹ a segunda é a manutenção do retorno venoso sistêmico durante o pinçamento da veia cava inferior (VCI) do receptor, necessário para a confecção da anastomose venosa.^{2,3,4} Na maioria dos métodos de reconstrução empregados, a estratégia utilizada para a obtenção de um desses objetivos implica dificuldades para alcançar o outro.

No método mais clássico de Tx denominado “convencional”, a porção retro-hepática da VCI do receptor é ressecada durante a hepatectomia e sua reconstrução é realizada por meio de duas anastomoses término-terminais realizadas acima e abaixo do fígado.^{5,6} Nesse método, obtém-se absoluta preservação da sintopia das vias de drenagem venosa do fígado, sendo que eventuais problemas de bloqueio do efluxo raramente ocorrem, devido principalmente a defeitos técnicos

Instituição:

¹ Laboratório de Anatomia Médico-Cirúrgica (LIM/02), Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:

Dr. Fabricio Ferreira Coelho,
Rua Cardeal Arcoverde, 201 apto. 143
CEP 05407-000 - São Paulo - Brasil
Tel.: 55 11 3088-0336/9888-4117
E-mail: ff_coelho@hotmail.com

Recebido em: 23.03.2007

Aceito em: 10.04.2007

na confecção da anastomose na porção supra-hepática da VCI.⁷ Por outro lado, o método exige pinçamento da VCI do receptor acima e abaixo do fígado durante o período entre o término da hepatectomia e a revascularização do enxerto, manobra que determina queda de 40% a 50% do débito cardíaco e aumento de 75% a 90% da resistência vascular periférica.^{2,8}

Para evitar essas alterações hemodinâmicas, utiliza-se habitualmente um sistema de circulação extracorpórea com bomba centrífuga durante a fase anepática do Tx convencional que desvia para a veia cava superior o sangue dos territórios da VCI e da veia porta.^{2,6}

Ulteriormente, foram desenvolvidos diversos métodos alternativos de Tx que têm em comum a preservação da VCI do receptor, na qual a via de efluxo do enxerto é implantada lateralmente.⁹ Em todos esses métodos, genericamente conhecidos como “*piggyback*”, o pinçamento da VCI do receptor é apenas parcial, permitindo a manutenção do retorno venoso sem necessidade do uso do desvio veno-venoso.^{4,5,6}

A essa vantagem do Tx *piggyback* contrapõem-se diversos relatos de maior incidência de complicações da drenagem venosa do enxerto.^{7,10,11,12} Ducerf *et al*,¹³ em estudo hemodinâmico, encontraram um gradiente de pressão entre a veia hepática livre e o átrio direito (PVHL-PVC) superior a 3 mm Hg em 25% dos pacientes submetidos a Tx *piggyback*. Já Cirera *et al*¹⁴ fazem referência à incidência três vezes maior de ascite maciça após o Tx *piggyback*, quando comparado com o convencional (9,1% vs. 3,3%). Nesse estudo, o gradiente PVHL-PVC foi significativamente maior nos casos com ascite, sugerindo uma causa hemodinâmica para essa complicação (10,4 ± 3,7 vs. 5,6 ± 4,6 mm Hg; p<0,01).

A discrepância entre as freqüências relatadas de bloqueio de efluxo venoso no método *piggyback* parece relacionada, em grande parte, com o tipo de reconstrução empregado.^{15,16} Nos casos em que é realizada anastomose látero-lateral (LL) entre a VCI do enxerto e do receptor, a freqüência dessa complicação varia de zero a 0,7% em diferentes estudos.^{1,8} Incidência semelhante, variando de zero a 1,2%, é relatada nas reconstruções que utilizam os óstios das três veias hepáticas do receptor (DME).^{17,18} Freqüências maiores, que variam de 0,8% a 25%, têm sido relatadas nos casos em que a VCI do enxerto é implantada apenas no óstio das veias hepáticas média e esquerda do receptor (ME).^{11,13,14,17}

Acredita-se que a maior freqüência de bloqueio de efluxo na reconstrução ME esteja relacionada a vários fatores. Apesar de estudos anatômicos demonstrarem que, no local da anastomose, a abertura formada pela secção do septo entre a VHM e a VHE tem diâmetro congruente com o da VCI do enxerto,¹⁹ esse óstio não corresponde ao menor calibre da via de efluxo. Em cerca de 85% dos indivíduos,^{19,20} a VHM e a VHE proximalmente à anastomose convergem, para formar um tronco único que, em sua desembocadura na VCI do receptor, possui um calibre menor que o da boca anastomótica, o que pode constituir um fator limitante para o fluxo.¹⁹ Mesmo nos casos em que o calibre não é limitante, pode ocorrer dificuldade de efluxo devido à torção da anastomose, causada pela diferença de orientação entre os vasos do receptor e do enxerto.^{16,19} Essa divergência de orientação acentua-se nos casos em que enxertos relativamente pequenos são implantados em lojas hepáticas amplas.²¹ Habitualmente, essa desproporção permite que o fígado deslize para o hipocôndrio direito, favorecendo sua oclusão posicional.^{1,17,21} Finalmente, a utilização do tronco único gera

uma distância entre a boca anastomótica e a VCI, o que favorece adicionalmente a torção da anastomose.^{16,22}

A superioridade da reconstrução LL e da anastomose DME, referente à patência da via de efluxo do enxerto, não se repete quando é analisada a eficiência do retorno venoso durante a fase anepática do Tx.²³ Na reconstrução ME, o pinçamento vascular é realizado na origem do tronco único, determinando uma constrição discreta da VCI. Já na reconstrução com as três veias hepáticas, o pinçamento da VCI é mais extenso. Esse posicionamento da pinça vascular determina queda de aproximadamente 23% do fluxo da VCI e de 12 a 15% do débito cardíaco, o que, embora não determine queda da pressão arterial, acarreta um aumento de 46% da pressão da VCI e redução da pressão de perfusão renal durante a fase anepática.²⁴ Os efeitos hemodinâmicos são semelhantes na reconstrução LL, notando-se uma queda do débito cardíaco entre 19% e 25% e um aumento da resistência vascular periférica de aproximadamente 33% durante a fase anepática do Tx.²³

A alternativa de reconstrução mais raramente empregada é a que utiliza o óstio formado pelas veias hepáticas direita e média (DM).^{6,9,15} Numa revisão recente realizada entre janeiro de 1998 e novembro de 2003 pelo mesmo grupo de pesquisa responsável pelo presente estudo de 170 pacientes submetidos a primeiro Tx com doador falecido, foram encontrados 54 casos operados por esse método. Nessa casuística, não foram diagnosticadas complicações da via de efluxo venoso do enxerto e a sobrevida atuarial dos pacientes, após um, três e cinco anos, foi de 94%, 91% e 91%, respectivamente. No último ano analisado na casuística, 80% dos transplantes *piggyback* foram realizados por esse método.²⁵

Esta técnica deve, teoricamente, limitar a constrição durante o pinçamento lateral da VCI, já que não necessita englobar o óstio da VHE como ocorre quando se utilizam as três veias hepáticas, além de manter um posicionamento favorável da anastomose por apresentar uma boca anastomótica em posição mais anterior. Entretanto, essas vantagens só se justificam se, de fato, a via de efluxo venoso obtida não apresentar restrições anatômicas tanto no sítio da anastomose como na desembocadura na VCI do receptor.

O objetivo do presente trabalho é comparar a congruência do perímetro da VCI com o perímetro das bocas anastomóticas e dos óstios de drenagem na VCI, obtidos por meio da utilização das modalidades DM e DME para reconstrução do efluxo venoso no Tx *piggyback*.

MÉTODO

Foram estudados prospectivamente 16 cadáveres frescos de ambos os sexos, cedidos pelo Serviço de Verificação de Óbitos da Capital (SVOC). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) e sua realização foi feita mediante anuência por escrito do SVOC.

Os critérios para inclusão de cada cadáver na pesquisa foram: idade igual ou superior a 18 anos; ausência de antecedente de procedimentos cirúrgicos hepáticos ou sobre a confluência hepato-caval; ausência de antecedente de trombose das veias hepáticas ou da VCI; ausência de antecedente ou achado, após a abertura da cavidade, de cirrose hepática; e ausência de variações anatômicas na confluência hepato-caval que impedissem as medidas pretendidas.

De cada cadáver incluído no estudo, foram registrados os seguintes dados: nome completo, número de registro no SVOC, sexo, idade, altura e peso estimados, causa do óbito, antecedentes mórbitos e cirúrgicos conhecidos, além da data do óbito e do estudo *post mortem*.

O procedimento operatório foi padronizado em todos os casos. Inicialmente, foi realizada incisão mediana desde o manúbrio até a sínfise púbica. Em seguida, a parede torácica anterior foi retirada por meio de incisão dos arcos costais em sua parte cartilaginosa bilateralmente, conseguindo-se, assim, amplo acesso aos órgãos intratorácicos e intra-abdominais. Os passos subsequentes da dissecação obedeceram a seguinte rotina: 1- Abertura do saco pericárdico, isolamento e pinçamento da porção supradiaphragmática da VCI; 2- Dissecação e pinçamento da porção infra-hepática da VCI acima das veias renais; 3- Dissecação hepática seccionando-se os ligamentos coronários e triangulares bilateralmente; 4 - Isolamento e ligadura dos elementos do hilo hepático; 5 - Isolamento do lobo caudado do fígado da porção retro-hepática da VCI por meio da ligadura dos vasos provenientes do parênquima hepático; 6 - Identificação e secção da VHD, VHM e VHE junto ao fígado ou na espessura do parênquima hepático, de modo a preservar pelo menos 5 mm de extensão da VHD junto à sua desembocadura na VCI e 5 mm das VHE e VHM distais à sua confluência no tronco único; 7 - Término da hepatectomia com remoção do fígado, permitindo a exposição da VCI desde a cúpula hemidiafragmática direita até a confluência das veias renais.

Estudo Morfométrico

Após a exposição completa da VCI e veias hepáticas, foi realizado o estudo morfométrico da confluência hepato-caval, analisando-se as variáveis abaixo:

- perímetro dos óstios utilizados nas reconstruções DM (PDM) e DME (PDME);
- perímetro dos óstios de desembocadura na VCI das reconstruções DM (PoDM) e DME (PoDME);
- perímetro da VCI no ponto de passagem pelo seu forame no diafragma (PVCi).

Inicialmente, foram aplicados fios de tração (*nylon* ou polipropileno) nos quatro pontos cardinais da boca de cada tipo de reconstrução empregada. Para padronização da intensidade da tração, a extremidade livre de cada fio foi conectada a um peso de valor idêntico e conhecido (100 g).

Os fios foram apoiados em um suporte metálico especial em forma de funil, composto por dois círculos concêntricos dispostos em planos distintos e paralelos (Figura 1A e 1B). O círculo de menor diâmetro (67 mm) foi posicionado no plano coronal do perímetro vascular estudado, sendo utilizado para orientar a direção da tração exercida sobre o vaso (Figura 1C). O círculo de maior diâmetro (185 mm) foi utilizado para manter os pesos de tração sob a ação da força da gravidade. Assim, procurou-se exercer um vetor de força constante na parede do vaso, contraposto por outro vetor de mesma intensidade, porém de sentido contrário. Desse modo, a tração aplicada nos vasos foi semelhante e uniforme em todos os casos. Com a retificação dos quatro segmentos de sua parede definidos pelos pontos de tração, o vaso assumiu um formato aproximadamente quadrangular, o que facilitou a aferição ulterior do perímetro (Figura 1C).

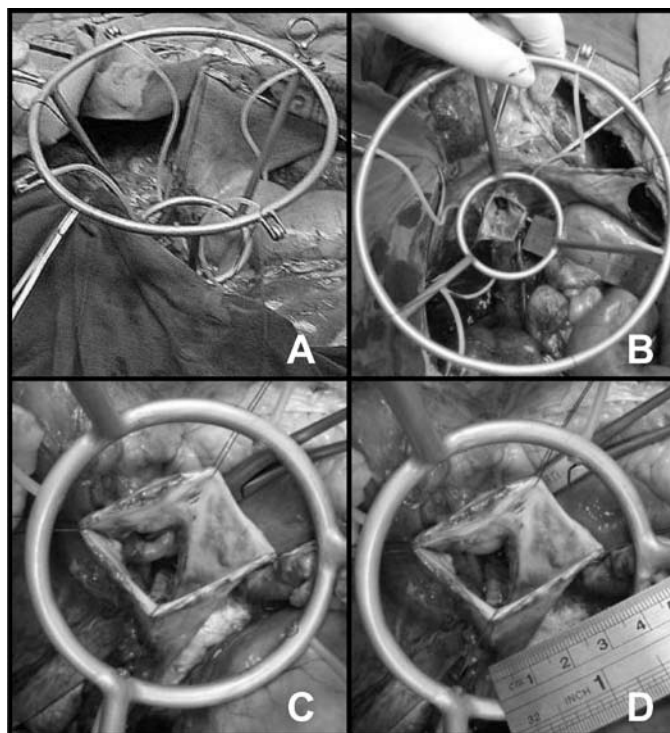


Figura 1: Estudo morfométrico. A e B- Suporte metálico especial, em forma de funil, composto por dois círculos concêntricos dispostos em planos distintos e paralelos; C- O círculo de menor diâmetro foi mantido no nível do perímetro vascular estudado e utilizado para orientar no plano coronal a direção da tração exercida sobre o vaso. Com a retificação dos quatro segmentos de sua parede definidos pelos pontos de tração, o vaso assumiu um formato aproximadamente quadrangular, o que facilitou a aferição ulterior do perímetro; D- No momento de obtenção das imagens, uma régua metálica milimetrada foi posicionada no mesmo plano do perímetro vascular estudado.

A medida do perímetro dos óstios de anastomose e desembocadura foi iniciada, em todos os casos, pela modalidade DM, seccionando-se a porção da parede anterior da VCI interposta entre os óstios da VHD e da VHM. Inicialmente, foi realizada a medida do PDM e do PoDM. A seguir, o septo existente entre as VHM e VHE foi seccionado para a realização da medida do PDME e do PoDME. Por fim, o PVCi foi aferido no local de passagem do vaso pelo diafragma, após o descolamento e isolamento da VCI de seu forame.

Foram obtidas imagens digitalizadas de todos os perímetros de interesse por meio de uma câmera digital (*Canon Power Shot A85, Canon Marketing Sdn. Bhd., Shah Alam, Selangor, Malásia*). No momento da obtenção dessas imagens, uma régua metálica milimetrada foi posicionada no mesmo plano do perímetro vascular estudado, de forma a ser registrada nas fotografias (Figura 1D).

Ulteriormente, as imagens da régua milimetrada foram manipuladas digitalmente por meio do programa *Corel Photo-Paint 7.0* (*Corel Corporation, Ottawa, Ontário, Canadá*), obtendo-se uma “figura de calibração” quadrada de 10 mm de lado, sobreposta no quadrante superior esquerdo da foto original (Figura 2A e 2B).

A análise morfométrica foi realizada por meio do Sistema Analisador de Imagens KS300, versão 3.0 (*Carl Zeiss Vision GmbH, Hallbergmoos, Alemanha*), acoplado a um microcomputador.

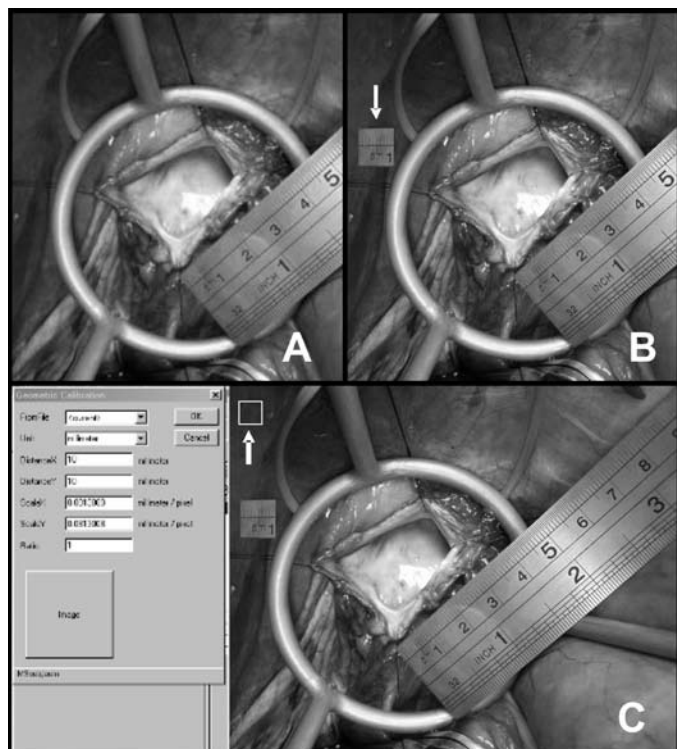


Figura 2: Estudo morfométrico. A- Imagem digitalizada original; B- Manipulação digital da imagem da régua milimetrada com criação de uma “figura de calibração” quadrada, com face de 10 mm, que foi sobreposta no quadrante superior esquerdo da fotografia original (seta); C- Fotografia da tela de calibração geométrica do programa analisador de imagens KS300. Observe a colocação de “milímetros” como unidade de medida desejada e as medidas da “figura de calibração” (10 x 10 mm) nas distâncias dos eixos “X” e “Y”. Após o ajuste das medidas na tela o programa KS300 oferece um “molde” geométrico para calibração da imagem (seta).

Para a correção da ampliação das imagens e para obtenção de dados em escala decimal, realizou-se a calibração da imagem por meio da “figura de calibração” de 10 x 10 mm incluída digitalmente nas fotos (Figura 2C). Para tanto, utilizou-se a janela “Geometric Calibration” do programa, selecionando-se a unidade de medida desejada (milímetros).

A partir disso, o programa KS300 oferece um “molde” geométrico, que quando sobreposto e ajustado às dimensões da “figura de calibração” permitiu a conversão da unidade de medida de *pixels* para milímetros (Figura 2C e 3A).

Após calibração da imagem, utilizou-se o recurso gráfico do programa para demarcar as estruturas a serem quantificadas (Figura 3B). Com o auxílio do *mouse*, foram delineados e medidos automaticamente, a partir da escala criada, os perímetros de interesse (Figura 3C). Realizaram-se três medidas consecutivas de cada perímetro estudado, utilizando-se para análise a média aritmética desses valores.

Análise Estatística

As distribuições dos perímetros foram analisadas em relação à normalidade e esfericidade pelos Testes de Shapiro-Wilk e Mauchly, respectivamente. Os perímetros estudados foram comparados por

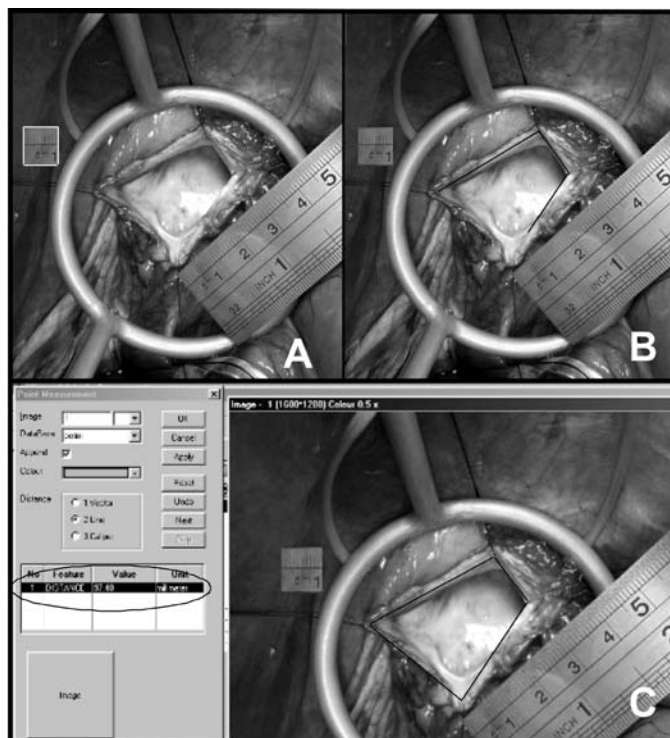


Figura 3: Estudo morfométrico. A- Ajuste e sobreposição do “molde” geométrico do programa à “figura de calibração”, permitindo o cálculo de um “fator de calibração”; B- Demarcação parcial do perímetro vascular estudado; C- Demarcação total do perímetro vascular com resultado automático em milímetros (em destaque).

meio de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e pelo Teste de Bonferroni para comparações múltiplas. Utilizou-se um nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$). As análises foram realizadas por meio do programa *SPSS for Windows* versão 9.0 (*Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, EUA*).

O tamanho da amostra foi estimado por meio do programa *Sample Power* versão 1.0 (*Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, EUA*), fixando-se os erros de tipo I e II em 5% e 20%, respectivamente, procurando-se detectar uma diferença de 1,5 mm entre o diâmetro da VCI e o diâmetro dos óstios das vias de efluxo venoso analisadas, e considerando-se o diâmetro médio da VCI como $24,4 \pm 2,0$ mm.¹⁹

RESULTADO

Foram estudados 11 casos do sexo masculino (68,8%). A média de idade foi de $63,7 \pm 15,7$ anos (40 a 83 anos). Nenhum dos casos avaliados enquadrou-se nos critérios de exclusão, sendo todos, dessa forma, incluídos na casuística. Três cadáveres apresentavam antecedente de etilismo crônico sem evidência macroscópica, no entanto, de cirrose hepática.

Os valores individuais dos perímetros analisados são apresentados na Tabela 1. Foram obtidos dados completos para todas as variáveis, exceto para PoDME. Nessa variável, não foi possível identificar com precisão o óstio de desembocadura na VCI em sete casos (43,8%), optando-se pela exclusão desse perímetro das análises ulteriores.

A distribuição dos valores dos perímetros estudados é apresentada na Figura 4, por meio de gráfico de *box-plot*.

A distribuição dos perímetros estudados obedeceu às suposições de normalidade (Tabela 1) e esfericidade ($p=0,062$). Na análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os perímetros estudados ($p<0,001$). O teste para comparações múltiplas de Bonferroni demonstrou: um valor médio significativamente maior de todos os perímetros em relação ao da VCI; ausência de diferença estatisticamente significativa entre o PDM e PoDM; além de um valor médio significativamente menor desses dois perímetros em relação ao PDME (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A preservação da VCI no Tx foi descrita inicialmente por Calne e Williams em 1968.²⁶ Nessa ocasião, os autores se depararam com um

Tabela 1: Resultados.

Caso nº	PVCI (mm)	PDM (mm)	PoDM (mm)	PDME (mm)	PoDME (mm)
1	115,1	105,4	99,4	146,4	-
2	102,3	147,2	125,7	171,4	149,7
3	112,7	141,6	142,5	152,7	-
4	121,7	130,8	130,8	141,9	120,7
5	90,2	103,5	101,1	124,0	104,6
6	114,9	135,3	124,0	136,7	-
7	98,2	108,2	106,5	137,1	121,4
8	119,2	129,9	127,5	154,2	-
9	129,9	134,5	132,5	135,9	-
10	117,4	157,0	124,1	171,0	136,4
11	117,0	133,0	125,1	155,7	152,5
12	76,8	92,8	85,6	90,3	-
13	113,1	123,8	110,8	120,2	-
14	67,1	85,7	84,3	83,5	83,5
15	137,5	132,8	136,2	141,1	135,3
16	93,4	109,2	109,9	132,9	112,6
média ± dp	107,9±18,8	123,2±20,1	116,6±17,5	137,2±24,3	-
mediana	114,0	130,4	124,0	139,1	-
normalidade*	0,387	0,522	0,348	0,174	-

dp- desvio padrão, PDM- perímetro da modalidade DM, PDME- perímetro da modalidade DME, PoDM- perímetro do óstio de desembocadura na veia cava inferior da modalidade DM, PoDME- perímetro do óstio de desembocadura na veia cava inferior da modalidade DME

*Nível descritivo (p) pelo Teste de Shapiro-Wilk

Tabela 2: Comparações múltiplas.

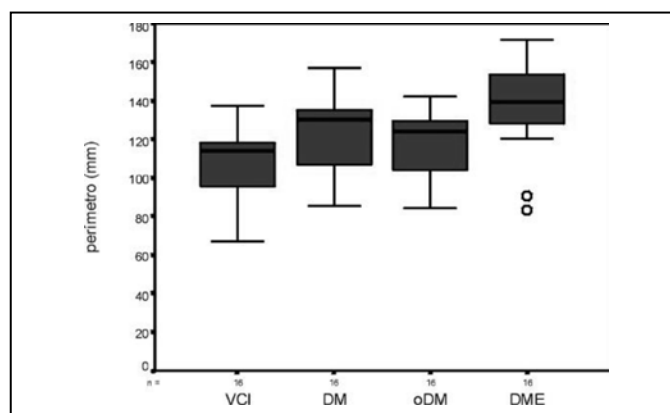
Comparações	Diferença média	p	p ^a	Intervalo de confiança 95% ^a	
				Limite inferior	Limite superior
PVCI vs. PDM	-15,3*	0,001	0,003	-25,9	-4,6
PVCI vs. PoDM	-8,7*	0,005	0,027	-16,7	-0,8
PVCI vs. PDME	-29,3*	0,000	0,000	-43,0	-15,6
PDM vs. PoDM	6,5	0,014	0,086	-0,6	13,7
PDM vs. PDME	-14,0*	0,001	0,004	-24,0	-4,1
PoDM vs. PDME	-20,5*	0,000	0,001	-32,8	-8,3

PDM- perímetro da modalidade DM, PDME- perímetro da modalidade DME, PoDM- perímetro do óstio de desembocadura na veia cava inferior da modalidade DM, PVCI- perímetro da VCI

* diferença média significativa no nível $\alpha = 0,05$

^a ajustado para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni

Figura 4: Distribuição dos valores dos perímetros da VCI e das modalidades de reconstrução DME (PDME) e DM (PDM e PoDM). São representados a mediana, os quartis 25 e 75 e os valores mínimo e máximo encontrados. O – Outliers



paciente adulto que recebia um fígado proveniente de uma criança, determinando uma grande desproporção entre os perímetros da VCI do enxerto e do receptor. Para contornar essa situação optaram, então, pela liberação do fígado nativo da VCI do receptor, a qual foi preservada. A reconstrução do efluxo venoso foi realizada pela implantação da porção supra-hepática da VCI do enxerto na boca formada pela VHM e VHE do receptor.²⁶

A preservação da VCI foi popularizada posteriormente, recebendo a denominação “piggyback” por Tzakis *et al*.⁹ O método ganhou ampla aceitação por seu perfil hemodinâmico mais favorável na fase anepática, quando comparado ao Tx convencional,^{17,18} e pelas vantagens adicionais relatadas, como diminuição do tempo de isquemia quente, diminuição do sangramento e transfusão perioperatória e menor incidência de insuficiência renal pós-operatória.²⁷ Atualmente, constitui a técnica preferida na maioria

dos centros mundiais, sendo aplicada em mais de 90% dos casos quando se objetiva evitar os inconvenientes da ressecção da VCI do receptor.²⁷ Apesar dessas vantagens, o Tx *piggyback* apresenta diversos relatos de maior incidência de complicações da drenagem venosa do enxerto.^{7,10,12,28}

A restauração da continuidade hepato-caval é um passo essencial no Tx *piggyback*, pois, diferentemente do Tx convencional em que a via de efluxo é sintópica e mantém um diâmetro mínimo igual ao da VCI naquele, a via de efluxo pode, na dependência de fatores anatômicos relacionados com o tipo de reconstrução empregado, impor maior resistência ao fluxo.^{2,21,22}

A reconstrução do efluxo venoso no Tx *piggyback* pode dar-se por diversas alternativas de anastomose entre a porção cranial da VCI do enxerto e a VCI do receptor: utilizando as diferentes combinações dos óstios das veias hepáticas do receptor ou por meio de uma anastomose cavo-caval LL.^{3,6,9,13,22,25,29} A frequência de bloqueio do efluxo e as alterações hemodinâmicas durante a fase anepática do Tx, por sua vez, estão relacionadas a fatores anatômicos do tipo de reconstrução empregado.^{1,16}

Os fatores anatômicos mais importantes que devem ser avaliados na escolha entre as diferentes modalidades de reconstrução do efluxo venoso do enxerto são: orientação do eixo da anastomose em relação ao da VCI; tamanho do enxerto em relação à loja hepática do receptor, o que pode favorecer a oclusão posicional do enxerto, além do tamanho e congruência entre as bocas anastomóticas da VCI do enxerto e do receptor.^{30,31}

Por sua situação anatômica, uma das primeiras variantes utilizadas no Tx *piggyback* foi a ME. Wind *et al*¹⁹ avaliaram a exequibilidade desse tipo de modalidade de reconstrução do efluxo venoso. Nesse trabalho, a secção do septo entre as VHM e VHE criou um óstio de 23,8 ± 2,3 mm, o qual se revelou compatível com o diâmetro da VCI (24,4 ± 2,0 mm). No entanto, foi encontrado um óstio de desembocadura do tronco comum na VCI de apenas 13,6 ± 1,9 mm, o que equivale a aproximadamente 50% do diâmetro da VCI. Esse valor reflete achados de outros autores^{32,33} e constitui fator limitante ao fluxo venoso nesse tipo de reconstrução.

O fluxo é uma grandeza biofísica expressa em termos de volume por unidade de tempo.³⁴ Essa relação pode ser expressa pela equação: Fluxo = velocidade x área. A resistência hidrodinâmica ao fluxo, por sua vez, depende do comprimento e raio do vaso, além da viscosidade do sangue.³⁴ Essas relações são mostradas para o cálculo da resistência vascular pela Lei de Poiseuille:

$$\text{RESISTÊNCIA} = \frac{8 \cdot \eta \cdot C}{\pi \cdot (r)^4}$$

Onde:

$\pi = 3,1416$

C = comprimento do vaso

η = viscosidade do sangue

r = raio do vaso

A maior influência na determinação da resistência é dada pelo raio do vaso. Por essa razão, mesmo pequenas variações no calibre do vaso determinam grandes aumentos na resistência vascular. Utilizando os dados do estudo de Wind *et al*¹⁹ para a modalidade ME, podemos

obter que a resistência ao fluxo no óstio de desembocadura da ME é aproximadamente 10,42 vezes ou 1.042 % maior do que a da VCI.

Admitindo-se que na condição do Tx o fluxo tende a se manter constante apesar da estenose e que não existe circulação colateral, espera-se que ocorra um aumento da pressão nesse segmento de vaso na mesma proporção do aumento da resistência ($\Delta\text{Pressão} = \text{Fluxo} \times \text{Resistência}$).

Na prática, esse aumento da pressão venosa é a variável utilizada na maioria dos trabalhos que avaliam complicações do efluxo venoso hepático no Tx. Habitualmente, gradientes de até 3 mm Hg são considerados discretos.^{13,28} Entretanto, outros autores relatam gradiente médio de 5,6 mm Hg em pacientes sem sinais clínicos de bloqueio de efluxo após Tx.¹³

Não foram encontrados estudos que avaliassem detalhadamente os aspectos anatômicos envolvidos nas demais modalidades de reconstrução do efluxo venoso. A modalidade DME é amplamente utilizada, e tem como vantagem oferecer uma boca anastomótica ampla e, assim, teoricamente, menos sujeita a complicações do bloqueio do efluxo venoso.^{1,24,30} A utilização da modalidade DM, por sua vez, é pouco referida na literatura.^{9,25} Essa técnica, teoricamente, pode reunir todas as vantagens dos outros métodos: limitar a constrição durante o pinçamento lateral da VCI, já que não necessita englobar o óstio da VHE, como ocorre quando se utiliza as três veias hepáticas; manter um posicionamento favorável da anastomose por apresentar uma boca anastomótica numa posição mais anterior e obter uma via de efluxo sem restrições em relação ao calibre da VCI do enxerto, tanto no sítio da anastomose como na desembocadura na VCI do receptor.

Diferentemente de outros estudos anatômicos, optou-se, no presente trabalho, por medir os perímetros ao invés dos diâmetros vasculares. Por possuírem menor quantidade de fibras musculares e elásticas, as veias no cadáver têm uma conformação predominantemente elíptica, diversamente das artérias que tendem a manter sua forma original circular.³⁵ Na maioria dos casos, a secção transversal da VCI determina uma figura elíptica e não circular, com diâmetro antero-posterior menor que o transversal. Assim, diversos autores, utilizando metodologias variadas, encontraram resultados discrepantes em relação ao diâmetro da VCI.

Os valores médios encontrados por Camargo *et al*³³ para os diâmetros antero-posterior e transversal foram 16 mm e 55 mm, utilizando peças fixadas em formalina. Esse resultado é próximo ao reportado por Chang *et al*³² que encontraram 18 mm em média para o diâmetro antero-posterior. Por outro lado, Nakamura *et al*²⁰ encontraram um diâmetro médio da VCI de 34 ± 5 mm (variando de 25 a 45 mm), no nível do seu forame no diafragma, enquanto Wind *et al*¹⁹ encontraram um valor de 24,4 ± 2,0 mm. Essa disparidade de resultados pode ser explicada pela diferença e heterogeneidade dos métodos de medida e fixação empregados por cada autor.

No presente estudo, acredita-se que o cuidado metodológico de realizar a aferição dos perímetros em cadáveres frescos com aplicação de uma tração conhecida e constante nas estruturas vasculares possa ter permitido a obtenção de medidas mais fidedignas e de maior reprodutibilidade. A utilização de peças fixadas tem a desvantagem de gerar deformações inerentes ao processo de fixação, visto que, neste momento, os vasos, principalmente as veias, não estão sujeitos às suas condições fisiológicas. A medida do diâmetro vascular por meio de velas metálicas, como foi feito por Wind *et al*,¹⁹ tem

a desvantagem de não controlar a intensidade da força despendida pelo examinador para a introdução do instrumento na luz dos vasos, além de haver dificuldades técnicas para realizar medidas de orifícios dispostos em planos distintos mas próximos.

O perímetro também parece ser mais útil para a avaliação da adequação técnica de uma anastomose, pois fornece uma medida da congruência, sendo, assim, de maior interesse prático para a confecção da sutura cirúrgica entre as estruturas. Na interpretação dos resultados do presente estudo, a VCI foi utilizada como controle para as comparações realizadas, já que no Tx é a via condutora final do retorno venoso do enxerto.

Com o intuito de facilitar e padronizar a realização da medida dos perímetros da VCI e das bocas anastomóticas, bem como dos óstios de desembocadura das modalidades de reconstrução estudadas, um suporte metálico foi idealizado especialmente para o projeto. Esse suporte foi desenhado em forma de funil, composto por dois círculos concêntricos dispostos em planos distintos e paralelos. Com esta disposição, o círculo de menor diâmetro foi utilizado para orientar, no plano coronal, a direção e o ângulo de tração exercida sobre o vaso. O círculo de maior diâmetro foi utilizado para manter os pesos de tração sob a ação exclusiva da força de gravidade.

A escolha de um programa analisador de imagens das medidas realizadas visou à obtenção de medidas com maior precisão, eliminando a inconstância da aferição com instrumentos manuais e permitindo uma padronização metodológica com menor viés. O Sistema Analisador de Imagens KS300 é utilizado rotineiramente acoplado a um microscópio de luz, para avaliações histomorfométricas. Nessa situação, o programa permite calibração e correção automáticas das medidas realizadas dos aumentos convencionais dos microscópios. Sua utilização para imagens macroscópicas dependeu da criação de uma metodologia específica, com a aquisição, na imagem digitalizada, de uma escala ("figura de calibração"), o que permitiu determinar e corrigir a ampliação das imagens e obter a medida dos perímetros vasculares em unidade métricas convencionais.

Nas duas modalidades estudadas, a VCI apresentou um perímetro médio ($107,9 \pm 18,8$ mm) sempre menor que o das vias de efluxo. Em média, o PME foi $29,3 \pm 18,0$ mm maior que o PVCI ($p < 0,001$). Se, por um lado, esse achado significa uma via de efluxo sem restrições anatômicas, por outro, indica uma desproporção de bocas que pode dificultar tecnicamente a confecção da anastomose.

Aucejo *et al*³⁰ relatam a ocorrência de obstrução isolada da VHD em casos submetidos a Tx *piggyback* pela modalidade DME. Analisando os fatores implicados na ocorrência desse fenômeno, os autores valorizam o inconveniente da desproporção entre a boca anastomótica do receptor (mais ampla no sentido látero-lateral) e a porção supra-hepática da VCI do enxerto. Argumentam que, após a realização da anastomose, a VCI do enxerto sofre uma tração

mais intensa no sentido transversal, o que reduz o seu diâmetro antero-posterior. Com isso, a boca anastomótica torna-se "ovalada", deformidade que diminui sua área de secção transversal quando comparada a uma anastomose de forma aproximadamente circular. Por essa razão, os autores sugerem que uma maior congruência entre as bocas anastomóticas pode ter impacto favorável na frequência de bloqueio da via de efluxo venoso do enxerto.

Quando analisamos a modalidade DM, encontramos que o PDM foi em média $15,3 \pm 14,0$ mm maior do que o PVCI. Da mesma forma, o PoDM foi $8,7 \pm 10,5$ mm maior que o PVCI. Assim, não foram encontrados indícios de que a modalidade DM possa apresentar inconvenientes anatômicos ao efluxo venoso do enxerto, tanto no nível da anastomose como no óstio de desembocadura na VCI. Ao mesmo tempo, existe melhor congruência entre as bocas anastomóticas quando comparada com a modalidade DME.

Quando analisamos cada caso isoladamente, surgem diferenças entre as duas modalidades de reconstrução do efluxo venoso no Tx *piggyback*.

Em todos os casos o PDME foi maior que o PVCI. Já na modalidade DM, o PVCI foi maior que o PDM, ou o PoDM nos casos 1, 13 e 15. Nesses três casos (18,8%), a diferença entre o PVCI e o menor perímetro da via de efluxo foi de 15,7 mm, 2,3 mm e 3,7 mm, respectivamente.

Conhecendo-se o perímetro e partindo-se da premissa que, sob condições fisiológicas as veias assumem uma forma aproximadamente circular,³³ é possível aplicar a Lei de Poiseuille e inferir que na situação de maior desproporção (caso 1) há no óstio de desembocadura da DM um incremento na resistência vascular de aproximadamente 83% ou 1,83 vezes em relação à VCI. Considerando-se um fluxo constante, podemos prever um aumento proporcional da pressão venosa, ou seja, um gradiente de pressão que sob condições fisiológicas (sem constrição) fosse de 2 mm Hg, e apresentaria um aumento para 3,7 mm Hg. Utilizando o mesmo raciocínio, o gradiente de pressão esperado, utilizando as constrições dos casos 13 e 15, seria de apenas 2,1 mm Hg e 2,3 mm Hg, respectivamente.

Com esse raciocínio teórico, temos que, em apenas um caso (6,3%), a via de efluxo criada pela modalidade DM causaria uma redução de calibre suficiente para provocar aumento do gradiente de pressão acima dos limites fisiológicos (3 mm Hg), mas ainda abaixo do limite clinicamente relevante (5,6 mm Hg).¹⁹

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, podemos concluir que a via de efluxo venoso obtida na modalidade DM de Tx *piggyback* apresenta perímetro maior que o da VCI, tanto no ponto de anastomose quanto no óstio de desembocadura na VCI, não determinando restrições anatômicas para a drenagem venosa do enxerto hepático. Além disso, em comparação com a modalidade DME, a modalidade DM apresenta perímetro mais congruente com o da VCI.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of hepatic venous outflow complications after piggyback liver transplantation varies according to the type of venous reconstruction. The use of the three main hepatic veins of the recipient (RML) has lower frequency of hepatic venous outflow obstruction. On the other hand, the venous return during the anhepatic phase was reduced. The use of the right and middle hepatic veins (RM) limits the inferior vena cava (IVC) constriction. However, this benefit is only justified if a hepatic venous tract with no anatomical restrictions can be obtained. **Purpose:** To compare the congruence of the IVC perimeter with the perimeter of the venous outflow tract at

the anastomotic site and its opening into the IVC both in the RM and RML modalities. Methods: A prospective morphometric study was performed in 16 fresh human cadavers by measuring the perimeter of the IVC (IVCP) and, in RM and RML reconstructions, the perimeter of the venous outflow tract at the anastomotic site (RMP and RMLP) and at its opening into the IVC (RMoP and RMLoP). The statistical analysis was performed using the variance analysis (ANOVA) for repeated measurements. **Results:** The mean RMLP (137.2 ± 24.3 mm; $p < 0.001$), RMP (123.2 ± 20.1 mm; $p = 0.003$) and RMoP (116.6 ± 17.5 mm; $p = 0.027$) amounts were significantly larger than IVCP (107.9 ± 18.8 mm). RMLP amounts were significantly larger than RMP ($p = 0.004$) and RMoP ($p = 0.001$). **Conclusion:** RM reconstruction presents a larger perimeter than IVC both at the anastomotic site and at the opening into IVC. When comparing to RML, the RM modality presents a more congruent perimeter with IVC.

Keywords: Anatomy, Hepatic Veins, Liver Circulation, Comparative Study, Cadaver.

REFERÊNCIAS

1. Navarro F, Moine MCL, Fabre JM, Belghiti J, Cherqui D, René A, et al. Specific complications of orthotopic liver transplantation with preservation of retrohepatic vena cava: review of 1361 cases. *Transplantation*. 1999;68(5):646-50.
2. Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr, Iwatsuki S, et al. Venous bypass clinical liver transplantation. *Ann Surg*. 1984;200(4):524-34.
3. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(5):270-2.
4. Acosta F, Sansano T, Robles R, Contreras RF, Reche M, Beltran R, et al. Hemodynamic consequences of portal and lateral clamping of the inferior vena cava during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31(6):2413-4.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117(6): 659-75.
6. Isern MR, Massarollo PC, de Carvalho EM, Baia CE, Kavakama J, de Andrade Lima P, et al. Randomized trial comparing pulmonary alterations after conventional with venovenous bypass versus piggyback liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(3):425-33.
7. Orons PD, Hari AK, Zajko AB, Marsh JW. Thrombolysis and endovascular stent for inferior vena caval thrombosis in a liver transplant recipient. *Transplantation*. 1997;64(9): 1357-61.
8. Lauchart W, Koveker G, Viebahn R, Schott U, Judt-Stelzer G. No impairment of hepatic venous outflow after "piggy-back" liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29(7):2864-5.
9. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210(5):649-52.
10. Stieber AC. One surgeon's experience with the piggyback versus the standard technique in orthotopic liver transplantation: is one better than the other? *Hepatogastroenterology*. 1995;42(4):403-5.
11. Sze DY, Semba CP, Razavi MK, Kee ST, Dake MD. Endovascular treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback technique liver transplantation. *Transplantation*. 1998;68(3):446-9.
12. Stieber AC, Gordon RD, Bassi N. A simple solution to a technical complication in a "piggyback" liver transplantation. *Transplantation*. 1997;64(4):654-5.
13. Ducerf C, Rode A, Adham M, De la Roche E, Bizollon T, Baulieux J, et al. Hepatic outflow study after piggyback liver transplantation. *Surgery*. 1996;120(3):484-7.
14. Cirera I, Navasa M, Rimola A, García-Pagán JC, Grande L, García-Valdecasas JC, et al. Ascites after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2000;6(2):157-62.
15. Massarollo PCB, Brescia MDG, Pereira OI, Beer Jr A, Mies S. Randomized trial comparing hepatic venous outflow obstruction in conventional versus piggyback liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(Suppl 1):340.
16. Robles R, Parrilla P, Acosta F, Bueno FS, Ramirez P, Lopez J, et al. Complications related to hepatic venous outflow in piggy-back liver transplantation: two versus three-suprahepatic-vein anastomosis. *Transplant Proc*. 1999;31(6):2390-1.
17. Parrilla P, Sanchez-Bueno F, Figueiras R, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. *Transplantation*. 1999;67(9):1214-7.
18. Margarit C, Lázaro JL, Hidalgo E, Balsells J, Murio E, Charco R, et al. Cross-clamping of the three hepatic veins in the piggyback technique is a safe and well tolerated procedure. *Transpl Int*. 1998;11(Suppl 1):S248-50.
19. Wind P, Douard R, Cugnenc PH, Chevallier JM. Anatomy of the common trunk of the middle and left hepatic veins: application to liver transplantation. *Surg Radiol Anat*. 1999;21(1):17-21.
20. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;152(1):43-50.
21. Tannuri U, Mello ES, Carnevale FC, Santos MM, Gibelli NE, Ayoub AA, et al. Hepatic venous reconstruction in pediatric living-related donor liver transplantation - experience of a single center. *Pediatr Transplant*. 2005;9(3):293-8.
22. Bismuth H, Castaing MD, Sherlock DJ. Liver transplantation by "face-à-face" venacavaplasty. *Surgery*. 1992;111(2):151-5.
23. Perrigault PF, Pageaux GP, Grevy V, Souche B, Gouiry C, Fabre JM, et al. Hemodynamic changes after lateral inferior vena cava clamping in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1995; 27(4):2513.
24. Lázaro JL, Charco R, Revhaug A, Murio E, Balsells J, Hidalgo E, et al. Hemodynamics in human liver transplantation with inferior vena cava preservation. *Transplant Proc*. 1997;29(7):2851-2.
25. Massarollo P, Baia C, Coelho F, Palma T, Rodrigues Júnior AJ, Mies S. Modified piggyback liver transplantation technique using the recipient right and middle hepatic veins. *Liver Transpl*. 2005;11(7):C15.
26. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man- I, observations on technique and organization in five cases. *Br Med J*. 1968;4(630):535-40.
27. Salizzoni M, Andorno E, Bossuto E, Cerutti E, Livigni S, Lupo F, et al. Piggyback techniques versus classical technique in orthotopic liver transplantation: a review of 75 cases. *Transplant Proc*. 1994;26(6):3552-3.

28. Perkins J. Hepatic venous outflow obstruction after piggyback orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(1):159-60.
29. Leonardi LS, Boin IF, Leonardi MI, Terciotti V Jr. Ascites after liver transplantation and inferior vena cava reconstruction in the piggyback technique. *Transplant Proc.* 2002;34(8):3336-8.
30. Aucejo F, Winans C, Henderson JM, Vogt D, Egtesad B, Fung JJ, et al. Isolated right hepatic vein obstruction after piggyback liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(5):808-12.
31. Cheng YF, Huang TL, Chen CL, Chen TY, Huang CC, Ko SF, et al. Variations of the middle and inferior right hepatic vein: application in hepatectomy. *J Clin Ultrasound.* 1997;25(4):175-82.
32. Chang RWH, Shan-Quan S, Yen WWC. An applied anatomical study of the ostia venae hepaticae and the retrohepatic segment of the inferior vena cava. *J Anat.* 1989;164:41-7.
33. Camargo AMSR, Teixeira GG, Ortale JR. Anatomy of the ostia venae hepaticae and the retrohepatic segment of the inferior vena cava. *J Anat.* 1996;188(Pt 1):59-64.
34. Kozlova EK, Badicov VI, Chemysh AM, Bogushevich MS Modeling blood flow in vessels with changeable caliber for physiology and biophysics courses. *Am J Physiol.* 1997;272(6 Pt 3):S26-30.
35. Cavalcanti JS, Andrade LP, Moreira IE, Rietra PH, Oliveira ML. A morphological and functional study of the cavo-hepatic junction in the human. *Surg Radiol Anat.* 1995;17(4):311-4.

ESTUDO DA REAÇÃO CICATRICIAL E DA RESPOSTA À VENTILAÇÃO MECÂNICA INTRAOPERATÓRIA EM TRANSPLANTES SEGMENTARES DE TRAQUEIA - AUTÓLOGOS E HOMÓLOGOS - EM COELHOS

Cicatricial behavior and response to intraoperative mechanical ventilation of the transplanted segment of the trachea (autologous and homologous transplant of the entire segment) in rabbits

Roberto Salvador de Souza Guimarães, João Batista Vieira de Carvalho,
João Vidal de Carvalho Polido Lopes, Gustavo Marques de Oliveira

RESUMO

Objetivo: avaliar o comportamento cicatricial e a resposta à ventilação mecânica intra-operatória do segmento transplantado da traquéia em coelhos. **Métodos:** foram testados dois grupos: transplante autólogo (grupo I) e transplante homólogo (grupo II) segmentar total da traquéia de coelhos. **Resultado:** Não houve diferença estatística significativa pelo teste de Qui-quadrado ($p < 0,05$) com relação à variação de peso entre os grupos estudados. Com relação ao tempo de sobrevida pelo teste de Qui-quadrado ($p < 0,05$), as médias foram consideradas estatisticamente diferentes entre si ($t_c = -3,60$), com a sobrevida apresentada pelos animais do grupo I maior que a sobrevida apresentada pelos animais do grupo II. Na necropsopia direta e avaliação radiológica, observou-se pelo teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$) que não houve diferença estatística significativa entre os grupos estudados. Observaram-se complicações como estenose, formação de granuloma e fistulas em ambos os grupos. Com relação ao comportamento intra-operatório e à resposta à ventilação mecânica pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$), não se observou diferença estatística significativa entre os Grupos I e II. Tanto os animais do Grupo I como os do Grupo II apresentaram boa resistência à hiperpressão da ventilação mecânica intra-operatória. Com relação aos resultados anatomopatológicos pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$), não se observou diferença estatística significativa entre os Grupos I e II. Nos animais do Grupo I, observou-se maior prevalência de granulomas, metaplasia óssea, necrose na região da anastomose, fibroplasia, reepitelização do enxerto, infiltrado polimorfonuclear. **Conclusão:** foi possível observar uma reepitelização e processos inflamatórios tanto precoces quanto tardios nos grupos. Os animais com transplante autólogo apresentaram melhor evolução clínica com sobrevida maior que aqueles que receberam transplante homólogo.

Descritores: Traquéia, Coelhos, Transplante, Ventilação Mecânica, Evolução Clínica, Sobrevida.

Instituição:

Departamento de Cirurgia Experimental - Faculdade de Ciências Médicas - Unifenas - MG
Universidade José do Rosário Vellano - Alfenas - MG

Correspondência:

Roberto Salvador de Souza Guimarães
Alameda Libânio, 460 - Jardim da Colina
CEP 37130-000 - Alfenas - MG
Tel./ Fax: 55 35 3291-6248
E-mail: rodanvic27@gmail.com

Recebido em: 05.03.2007

Aceito em: 30.03.2007

INTRODUÇÃO

As doenças que acometem a traquéia, traumáticas ou não, têm aumentado de frequência nos últimos anos.¹⁻⁴ A assistência ventilatória prolongada e a cirurgia curativa do câncer podem determinar destruições traqueais extensas, de difícil correção cirúrgica.^{5,6} As complicações como estenoses e fistulas, também são de difícil correção e envolvem refinamentos de técnica cirúrgica. A evolução pós-operatória depende da resposta à ventilação mecânica pós-operatória e da cicatrização. Com os avanços da cirurgia moderna e dos aparelhos de suporte ventilatório, o reparo da traquéia deve manter a via respiratória prévia por meio de paredes resistentes e promover o crescimento do próprio epitélio traqueal.⁷⁻⁹

Sempre que a anatomia da traquéia permitir, deve-se tentar reconstruí-la com seu próprio tecido. A dissecação cuidadosa do tecido conjuntivo e da fâscia cervical interna permite, geralmente, mobilização suficiente da traquéia para seu reparo primário.

O melhor restabelecimento é por meio da anastomose término-terminal dos cotos. A reconstrução direta permite manter a continuidade da mucosa com seu aparelho ciliar, que é fundamental para a mobilização do muco e eliminação de corpos estranhos.¹⁰⁻¹²

Foi realizada em cães, com sucesso, a primeira transecção traqueal com anastomose término-terminal.¹³ Foram obtidos bons resultados com a reconstrução primária término-terminal em humanos com estenose de traquéia.^{13,14}

Têm sido relatados casos de reparo de lesões traqueais com emprego do transplante de pele, sendo esses estudos precursores de uma era importante da terapêutica cirúrgica.¹⁵ Os princípios básicos da reconstrução traqueal consistem em utilizar, sempre que possível, tecidos autólogos e evitar tensão da sutura. A reconstrução plástica de traquéia foi também relatada¹⁶ para cobrir um defeito anterior da traquéia com enxerto pediculado de pele e da cartilagem costal. Foram ressecados 10 anéis traqueais em um paciente com câncer de tireóide que invadia a traquéia, e, pela primeira vez, esse segmento foi substituído por uma prótese de material não especificado, com obtenção de uma sobrevida de cinco anos.¹⁷

Bons resultados com cirurgia traqueal têm ocorrido no passar dos anos. O surgimento de próteses e aparelhos respiratórios sofisticados estimula-nos a novas pesquisas.^{18,19} Os novos avanços culminaram com a realização do primeiro transplante de traquéia em humano.²⁰

Em várias instituições de saúde tem se tornado comum a confecção de traqueotomias após cirurgias de grande porte e em pacientes graves não cirúrgicos que requerem internação prolongada em unidades de tratamento intensivo. Há doentes que se recuperam e se sentem incomodados com as traqueotomias definitivas, causadoras de sofrimento.

Os trabalhos na literatura evidenciaram que foi desenvolvido um grande número de pesquisas, com o intuito de encontrar um substituto ideal para a traquéia. No passado, a estenose da traquéia era tratada de forma conservadora, com sobrevida apenas dos pacientes, e, particularmente, crianças com estenose congênita que apresentavam melhoria com o crescimento.^{21,22} Na década de 1980, apesar da introdução de novas práticas cirúrgicas, a mortalidade referida continuava elevada, variando entre 7 e 50% de acordo com os centros, com taxa de reoperação de 22%.^{21,23} A utilização de circulação extra-corpórea permitiu melhores resultados cirúrgicos no tratamento de estenose em crianças, com uma taxa de sucesso significativa em alguns centros. As técnicas atualmente utilizadas são anastomose término-terminal, traqueoplastia de alargamento e traqueoplastia de deslizamento. A anastomose término-terminal somente é indicada quando a estenose não excede 50% do comprimento da traquéia, pois resulta em encurtamento significativo.^{1,24} A traqueoplastia de alargamento com colocação de pericárdio ou cartilagem heterólogos tem complicações freqüentes, como a formação de tecido de granulação endoluminal, estenose e mediastinite, e necessita de longos períodos de intubação pós-cirúrgica.^{2,3} Os índices de sobrevivência são de 33% nas primeiras séries e 83% nas mais recentes, com necessidade de reoperação em 21-33% dos casos.⁶ A utilização de auto-enxerto de traquéia pareceu melhorar o prognóstico, com mortalidade operatória de 10% e redução das complicações.⁸

A traqueoplastia de deslizamento²⁵ consiste na secção transversal da traquéia no ponto médio da estenose, com a extremidade proximal mobilizada posteriormente e depois seccionada longitudinalmente ao longo de todo o comprimento da parede

anterior da estenose, abaixo da cricóide. A extremidade distal é mobilizada anteriormente e depois dividida longitudinalmente ao longo da parede posterior da estenose até a porção membranosa acima da carina e os dois segmentos da traquéia são aproximados com deslizamento de um sobre o outro. A dissecação lateral é evitada, para assegurar um bom suprimento vascular. Obtém-se assim a duplicação do perímetro intra-luminal e o quádruplo do diâmetro da estenose. Parece ser, para alguns autores, a melhor opção. Comporta menos riscos, embora semelhantes aos referidos para a traqueoplastia de alargamento, encurtando a traquéia em metade do comprimento da estenose; a anastomose oblíqua e longa permite menor tensão nas suturas, e a dissecação limitada preserva o fornecimento sanguíneo, reduzindo a isquemia. A estabilidade obtida pela técnica permite a extubação precoce. Por outro lado, nenhum dos sobreviventes apresentou limitações respiratórias com necessidade de colocação de prótese endoluminal ou traqueotomia, como aconteceu em 9-60% de casos, de acordo com diferentes séries, na operação de traqueoplastia de alargamento. A taxa de sobrevivência foi de 73-82%, e foi maior nas situações de estenose traqueal isolada do que nos casos acompanhados de outras malformações, sobretudo malformações cardiovasculares graves. Nos casos em que coexistiam malformações graves em crianças com estenose traqueal congênita, verificou-se melhoria prognóstica quando foi possível a correção simultânea das malformações por meio de intervenção cuidadosamente planejada por equipe multidisciplinar.^{25,26}

Dentro da linha de pesquisa relativa à reconstrução traqueal, e por ser assunto atual e de relevante interesse, decidiu-se realizar estudo para observar o comportamento cicatricial e de resposta à ventilação mecânica do auto-transplante e transplante homólogo de traquéia em coelhos.

Apesar das experiências feitas em diversos trabalhos nos últimos cinquenta anos, nenhuma prótese ou enxerto serviu de molde para o crescimento da parede cartilaginosa da traquéia ou de seu epitélio interno. Isso demonstra a necessidade de mais pesquisas para se obter procedimentos mais seguros na reconstrução de segmentos danificados da traquéia.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado no laboratório de cirurgia experimental da Universidade José do Rosário Vellano, localizada no campus da cidade de Alfenas (MG). Foram estudados 20 (vinte) coelhos adultos de ambos os sexos, da raça Nova Zelândia, aparentemente saudáveis e com peso médio de 3500 - 4500 gramas, obtidos do Biotério da própria Instituição. Foram distribuídos de forma aleatória em dois grupos, de acordo com a técnica cirúrgica empregada:

Grupo I - Animais submetidos ao transplante autólogo de segmento circunferencial total de traquéia (n = 10);

Grupo II - Animais submetidos ao transplante homólogo de segmento circunferencial total de traquéia (n = 10).

A técnica anestésica¹⁰ utilizada compreendeu os seguintes períodos:

- Pré-anestésico: Intervalo de tempo compreendido entre a indicação anestésica e o início da anestesia, após administração das medicações pré-anestésicas (Atropina 0,014 mg.Kg⁻¹ e Midazolam 0,2 mg.Kg⁻¹).

- Trans-anestésico: Intervalo entre o início da anestesia até o início da recuperação. Com cuidados dirigidos para a verificação dos

reflexos pertinentes ao plano anestésico desejado, observação da posição adequada do animal, principalmente da cabeça, evitando pressões sobre a curvatura da sonda endotraqueal.

• Pós-anestésico: Intervalo de tempo entre o início da recuperação e o restabelecimento total da consciência e parâmetros fisiológicos.

Após os períodos descritos anteriormente, iniciou-se a técnica de associação anestésica, ou seja, técnica que permitiu intervenção mais prolongada. Utilizou-se a associação de Cloridrato de Cetamina e Cloridrato de Xilazina na dosagem de 0,1 mL. 200 gramas de peso vivo ($0,5 \text{ mL.kg}^{-1}$) intramuscular profunda em partes iguais da mistura. Esperada a latência dos anestésicos, procedeu-se o posicionamento dos animais na goteira de Claude Bernard, e realizou-se:

1. Ventilação manual sob máscara com sistema de Mapleson D, até o restabelecimento da respiração espontânea, em que não houve intubação orotraqueal;
2. Tricotomia da região cervical;
3. Instalação do estetoscópio precordial;
4. Antissepsia da pele com PVPI tópico;
5. Infiltração com Cloridrato de Lidocaína 2% sem vasoconstritor em região mediana cervical;
6. Colocação campos primários e secundários;
7. Dissecção e cateterização de veia jugular direita;
8. Infusão de solução fisiológica 0,9% ($2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$);

O ato cirúrgico, em condições estéreis, teve início com incisão mediana cervical anterior, de aproximadamente 10 cm de extensão da cartilagem tireóide, a 2 cm da fúrcula esternal, interessando a pele e o tecido celular subcutâneo; a seguir, após dissecção do plano muscular, a traquéia foi completamente exposta. Delimitada a área traqueal a ser ressecada, foi retirado fragmento do enxerto de traquéia, compreendendo de três a cinco anéis traqueais, no terço médio da traquéia cervical. A seguir, foram passados pontos em "U" com náilon monofilamentar 6-0 nos quatros ângulos entre os cotos de traquéia e o enxerto. Esses pontos foram utilizados para fixar novamente o segmento retirado (auto-transplante total) ou o correspondente de traquéia, homólogo, das mesmas dimensões, obtido de outro coelho com a mesma técnica descrita (transplante homólogo total) por meio de sutura contínua com náilon 6-0 monofilamentar. Esses pontos foram passados ao longo de toda borda do retalho traqueal, de forma a permitir a aposição perfeita do mesmo sobre a traquéia. Para se obter o ajuste perfeito, foi necessário que cada ponto fosse passado somente por um anel traqueal. Antes do término da sutura, foi promovida a passagem da cânula de intubação de forma retrógrada.

Ao término da sutura, a consistência da anastomose foi testada, deixando-se a mesma imersa em solução fisiológica e promovendo hipertensão na cânula de intubação, colocada proximalmente à anastomose. Utilizou o sistema de Bain, Takaoka 3312.

Nos casos de vazamento de ar visualizado pela formação de bolhas, foram dados pontos adicionais e adicionadas gotas de Éster de Cianoacrilato em região anterior, até cessar o vazamento por completo. A reconstrução cirúrgica foi feita por planos anatômicos e realizado curativo simples, limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica 0,9% e PVPI tópico, com colocação de faixa protetora.

No período pós-operatório imediato, aguardou-se o despertar dos animais e o retorno da respiração espontânea para extubação. Em todos os animais foi administrada dose única de Tilosina (1mL) como antibioticoprofilaxia por via intramuscular e os coelhos permaneceram em gaiolas separadas.

No transplante homólogo total, um segmento total de traquéia compreendendo três anéis foi retirado e transplantado para outro animal em tempos simultâneos. A técnica anestésica e cirúrgica utilizada foi a mesma descrita anteriormente.

Todos os coelhos foram observados diariamente quanto ao aspecto geral, interesse pelo ambiente, apetite, alimentação, sede, evacuação, tosse, estudos respiratórios, retrações, tiragem, cornagem e condições locais de cicatrização.

Foram realizadas radiografias das regiões cervical e torácica em todos os coelhos no dia posterior à cirurgia, em posição de decúbito lateral sob sedação. O objetivo foi constatar a perviedade da luz da traquéia e o extravasamento de ar para os tecidos para-traqueais através de soluções de continuidade nas anastomoses porventura existentes.

Macroscopicamente foram avaliados a traquéia, os enxertos e os locais de sutura, para verificar as alterações, presença de secreções, deformidades, tecido de granulação e deiscência.

Procedeu-se a ressecção da traquéia transplantada juntamente com um segmento proximal e um segmento distal aparentemente normais da traquéia nos coelhos que evoluíram para óbito ou foram sacrificados por ocasião do 30º dia pós-operatório, para estudo anatomopatológico. Foram imersos em solução de formol a 10%. Os segmentos fixados foram recortados com lâmina de bisturi, com o cuidado de conservar todas as camadas de tecido. A desidratação desses segmentos foi efetuada em bateria de álcool e xilol. Após diafanização no xilol, os segmentos foram incluídos a vácuo em parafina e, em seguida, recortados pelo micrótomo. Após reidratação em bateria de xilol e álcool, os cortes foram corados com hematoxilina-eosina para verificação do comportamento cicatricial, rejeição, processo inflamatório e proliferação granulomatosa.

A peça foi encaminhada para estudo histopatológico, incluída em parafina e coloração de hematoxilina e eosina no laboratório de histopatologia da Unifenas. Foi estudada a cicatrização e a incorporação do enxerto traqueal à traquéia dos animais por meio das evidências de rejeição e deiscência, com especial atenção às alterações relacionadas com a absorção do enxerto, substituição por fibrose, presença de necrose na região da anastomose, rejeição, crescimento de tecido ósseo ou cartilaginoso, granulomas, estenoses, metaplasia óssea, fibroplasia, crescimento de epitélio interno, infecção, proliferação de colágeno, neoformação vascular, proliferação de colágeno e presença de microfistulas.

Na avaliação da rejeição atribuiu-se o grau de rejeição aos enxertos baseando-se nos parâmetros:

Grau 0-ausente: ausência de infiltrado linfocitário.

Grau 1-leve: presença de processo infiltrativo de linfócitos de forma escassa na anastomose;

Grau 2-moderado: presença de processo infiltrativo linfocitário na anastomose e ao longo do enxerto;

Grau 3-intenso: presença de grande número de células, caracterizando processo infiltrativo linfocitário intenso ao nível da anastomose e ao longo do enxerto;

Grau 4-muito intenso (rejeição): destruição da arquitetura do enxerto, com subversão, reabsorção do mesmo associado a estenose, tecido granulomatoso e/ou microfístulas.

Para verificar a heterogeneidade entre os grupos, utilizou-se o teste Mann-Whitney. Para avaliar a distribuição do sexo, peso e a sobrevida dos animais entre os grupos, utilizou-se o teste do Qui-quadrado.

A resposta à ventilação mecânica, cicatricial e o grau de rejeição entre os grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis com avaliação das médias pelo teste t-Student. Foi adotado o nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quanto à distribuição por sexo, os grupos mostraram-se homogêneos, com pequena variação no Grupo II, com prevalência do sexo masculino (Tabela 1).

Não houve diferença significativa pelo teste de Qui-quadrado ($p < 0,05$) com relação ao peso entre os grupos estudados. Observou-se, porém, maior perda de peso no Grupo II (Tabela 1).

Com relação à sobrevida dos grupos I e II pelo teste de Qui-quadrado ($p < 0,05$), as médias foram consideradas estatisticamente diferentes entre si ($t_c = -3,60$), com a sobrevida apresentada pelos animais do Grupo I maior que a sobrevida apresentada pelos animais do Grupo II (Tabela 1).

Com relação à avaliação clínica diária pelo teste de Qui-quadrado ($p < 0,05$), não se observou diferença estatística significativa com relação aos parâmetros avaliados entre os grupos estudados. Os animais do Grupo II evoluíram com complicações associadas a maiores variações de peso com perda ponderal.

Na necropsopia direta e na avaliação radiológica observou-se pelo teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$) que não houve diferença estatística significativa entre os grupos com relação à ocorrência de complicações como estenose, fístulas, enfisema subcutâneo, pneumomediastino e infecção (Tabela 2) e (Figura 2 e 3).

Tabela 1: Distribuição nos Grupos I (transplante autólogo) e II (transplante homólogo) por peso inicial e final (gramas), sobrevida (dias) e variação de peso (gramas).

	Peso inicial (g)		Peso final (g)	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
Média ± DP	4055±107,93	4046±79,89	4099±80,48	4041±71,87
Valor máximo	4250	4180	4200	4160
Valor mínimo	3920	3950	3980	3900
	Sobrevida (dias)		Variação de peso (g)	
	Grupo I	Grupo II	Grupo I	Grupo II
Média ± DP	33,90±10,77	16,80±10,04	-44±65,18	5±38,94
Valor máximo	51	29	50	60
Valor mínimo	22	2	170	70

Teste Qui-quadrado ($p < 0,05$).

Tabela 2: Complicações macroscópicas encontradas nos animais do Grupo I e II e as datas das respectivas cirurgias.

Animais	Estenose	Fístula	Enfisema Subcutâneo	Pneumo-mediastino	Infecção	Data da Cirurgia
1	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	01/04/2006
2	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	12/04/2006
3	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	24/04/2006
4	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	13/03/2006
5	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	01/04/2006
6	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	06/03/2006
7	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	11/03/2006
8	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	13/03/2006
9	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	06/03/2006
10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	10/03/2006
Animais	Estenose	Fístula	Enfisema Subcutâneo	Pneumo-mediastino	Infecção	Data da Cirurgia
1	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	07/11/2006
2	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	24/10/2006
3	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	07/11/2006
4	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	28/11/2006
5	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	20/02/2006
6	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	11/02/2006
7	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	11/02/2006
8	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	28/11/2006
9	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	28/11/2006
10	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	12/02/2006

Com relação aos achados anatomopatológicos pelo teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$), não se observou diferença estatística significativa entre os Grupos I e II. Tanto nos animais do Grupo I como nos animais do Grupo II observou-se presença de granulomas, áreas de necrose na região da anastomose, fibroplasia, reepitelização do enxerto, infiltrado polimorfonuclear, focos de ulceração e reação inflamatória, que ocorreu de forma similar em ambos os grupos. A cicatrização ocorreu com frequência similar em ambos os grupos. Também foram observados focos de ulceração do epitélio em frequência similar nos animais dos grupos estudados (Figura 4).

A resposta à ventilação mecânica foi testada por meio da hiperpressão na cânula de intubação, para testar a consistência da anastomose e observar o surgimento de vazamentos e outros sinais de ruptura traqueal. Na pressão entre 20 e 25 cm H₂O não houve ruptura completa da anastomose nos animais dos grupos estudados. Em nenhum dos animais houve necessidade de ressutura completa do enxerto traqueal. (Figura 1).



Figura 1: Término, teste e resposta da anastomose à ventilação.



Figura 2: Estudo radiológico um dia após transplante.

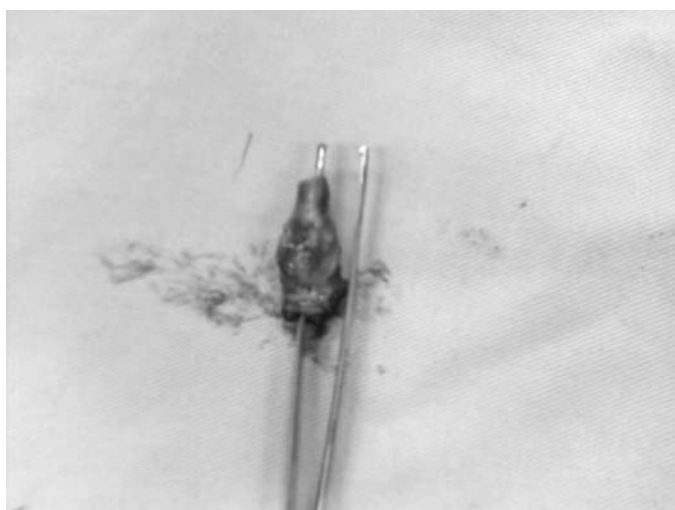


Figura 3: Peça para estudo anatomopatológico.

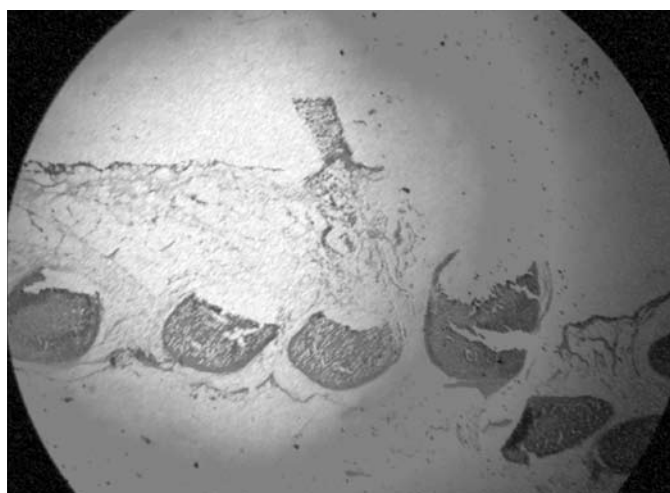


Figura 4: Corte histológico que evidencia fragmento de traquéia com extenso infiltrado linfocitário, neutrofílico, e áreas de necrose na mucosa. Presença de múltiplos focos de calcificação eucondrial. Observam-se ainda vasos neoformados, áreas de fibrose e reepitelização difusa do epitélio traqueal, com aspecto hiperplásico.

Com relação ao comportamento intra-operatório e à resposta à ventilação mecânica pelo teste Kruskal-Wallis ($p < 0,05$), não se observou diferença estatística significativa entre os Grupos I e II. Tanto os animais do Grupo I como os do Grupo II apresentaram boa resistência à hiperpressão da ventilação mecânica intra-operatória e pós-anastomose.

DISCUSSÃO

Observou-se que tanto o transplante autólogo como o homólogo de segmentos circunferenciais de traquéia apresentaram-se factíveis experimentalmente em coelhos com complicações e viabilidade similares. Conforme evidenciado em outros estudos,²⁷⁻³¹ a ocorrência de rejeição, infecção, estenose, fistula e outras alterações cicatriciais podem ocorrer em ambos os tipos de enxertos. O maior tempo de sobrevida observado nos animais do Grupo I evidencia maior aceitação de enxerto autólogo em relação ao homólogo.

Com relação à avaliação clínica diária, os animais do Grupo II apresentaram menor estabilidade clínica pós-cirúrgica, como se observou pela repercussão sobre as variações de peso e sobrevida. Essa resposta mais favorável ao transplante autólogo tem sido relatada desde os primeiros estudos realizados em traquéia de cães, e demonstra a maior receptividade do enxerto autólogo.³² Na presente pesquisa, observamos que ambos os enxertos, autólogo e homólogo, são factíveis. Embora os animais de ambos os grupos estudados tenham apresentado complicações, os animais do Grupo I mostraram-se mais estáveis no pós-operatório imediato e tardio.

Nos primeiros 23 dias pós-transplante, a ocorrência de infecção foi observada em cinco animais do Grupo I e em quatro animais do Grupo II no local do enxerto. Verificou-se processo inflamatório crônico agudizado, associado à microabscessos nas duas extremidades do enxerto, formando ulceração do epitélio de

revestimento, com áreas de proliferação fibroblástica e presença de polimorfonucleares com cicatrização incipiente nesses casos.

Conforme observado por outros autores,³¹ no período de quatro a seis semanas pós-transplante houve substituição das áreas de reabsorção cartilaginosa por tecido conjuntivo denso associado a segmentos de necrose. Essas áreas mostraram-se mais frágeis com diminuição da luz traqueal, estenose e formação de microfistulas e fistulas. Alguns autores associaram essas alterações a uma possível rejeição ao tecido transplantado.^{33,34}

Não utilizamos técnicas imunossupressoras para controlar ou alterar o processo inflamatório. A rejeição não parece ser um fator decisivo na aceitação tanto do enxerto transplantado autólogo como homólogo de traquéia. Esse comportamento do tecido traqueal frente à rejeição foi observado por outros autores, que não evidenciaram claramente fenômenos de rejeição e indução de reações imunitárias discretas e inespecíficas associados ao transplante autólogo e homólogo de traquéia.³⁵ O uso de imunossupressores ou a esplenectomia não alteram significativamente a evolução pós-operatória do enxerto traqueal transplantado.^{33,34}

A cartilagem traqueal foi substituída por colágeno com formação de estenose circunferencial parcial em um animal do Grupo I e em 4 animais do Grupo II. Devido à estenose da luz traqueal, seriam de se esperar alterações respiratórias e mesmo morte dos animais. Alguns animais do Grupo II apresentaram essas complicações com estridor, cornagem e dispnéia, associadas à dificuldade de alimentação com conseqüente perda ponderal. Um animal do Grupo I apresentou essas complicações, porém não houve alteração substancial na alimentação e perda significativa de peso.

A utilização de éster de cianocrilato para vedar alguns vazamentos nas anastomoses associou-se à presença de granuloma de corpo estranho e processo inflamatório, e se revelou um bom método auxiliar para a aerostasia pós-anastomose cirúrgica. Não se observou bloqueio da migração celular relacionado à colocação do éster de cianocrilato.

Nas áreas anastomóticas não se observou presença marcante de fibras elásticas. A presença de fibras elásticas está implicada com variações no comprimento, diâmetro e posição da traquéia normal durante a respiração, deglutição e movimentos do pescoço. As fibras elásticas funcionalmente teriam a capacidade de alterar a luz traqueal, se não em sua totalidade, pelo menos em dois terços dela. Outros fatores relacionados a alterações da mobilidade traqueal seriam a formação de colágeno e calcificação em grande

parte da cartilagem do enxerto transplantado. Essas alterações foram observadas em ambos os grupos, e podem ter influenciado a evolução pós-operatória em parte dos animais estudados.

A ocorrência de fistulas decorre de fenômenos isquêmicos, necrose nas anastomoses e de infecções que invadem a traquéia. Ao redor das fistulas, forma-se excesso de tecido de granulação.³⁴ Essas alterações foram observadas em ambos os grupos. A infecção é outro evento adverso que acompanha frequentemente as cirurgias de traquéia, e pode causar a eliminação das próteses ou dos enxertos.^{21,35} Nos casos de infecção ou inflamação intensos, pode ocorrer disfagia por compressão extrínseca do esôfago. A perda ponderal nos animais do Grupo II pelo teste do Qui-quadrado foi maior, porém, não significativa e a ocorrência de infecção, estenose, fistulas e tecido de granulação foram observadas em ambos os grupos, possivelmente relacionados à técnica de sutura contínua, que, em algum grau, determina a isquemia.

Observou-se reepitelização e cicatrização nos animais submetidos aos transplantes autólogo e homólogo de traquéia e a evolução clínica dos animais de ambos os grupos evidencia a factibilidade e a aceitação de ambos os tipos de enxertos para tratamento de lesões traqueais.

O comportamento intra-operatório e a resposta à ventilação mecânica em ambos os enxertos foram similares, denotando resistência da anastomose e dos enxertos autólogo e homólogo à hiperpressão ventilatória. Ambos os enxertos são factíveis de suportar o estresse ventilatório relacionado à ventilação mecânica.

CONCLUSÃO

O comportamento intra-operatório, resposta à ventilação mecânica, a reepitelização e a cicatrização em coelhos submetidos a transplantes autólogo e homólogo de traquéia e a evolução clínica dos animais de ambos os grupos evidenciam a factibilidade e a aceitação de ambos os tipos de enxertos para tratamento de lesões traqueais, denotando a resistência da anastomose e dos enxertos autólogo e homólogo à hiperpressão ventilatória.

AGRADECIMENTOS

Ao Magnífico Reitor da Unifenas Prof. Dr. Edson Antonio Velano.
À Prof^ª Ana Francisca Franco Oliveira.

ABSTRACT

Purpose: to study the cicatricial behavior and response to the intraoperative mechanical ventilation of the transplanted segment of the trachea in rabbits. **Method:** two groups were assessed: autologous (group I) and homologous transplant (group II) of the entire segment of the trachea in rabbits. **Result:** The Qui-square test showed no significant statistical difference between the studied groups. Regarding the time of survival, the Qui-square test ($p < 0.05$) revealed that averages were considered statistically different ($t_c = -3.60$), and the survival of Group I was longer than Group II. The direct necroscopy and radiological assessment using the Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$) showed no statistical difference between groups. Complications such as stenosis, formation of granulomas and fistulas were observed in both groups. Regarding the intraoperative behavior and response to the mechanical ventilation, the Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$) showed no significant statistical difference between Groups I and II. Both groups showed good resistance to the high pressure of the intraoperative mechanical ventilation. By using the Kruskal-Wallis test, no significant statistical difference was observed between groups concerning the anatomicopathological results. Group I had a higher prevalence of granuloma, bone metaplasia, necrosis in the region of the anastomosis, fibroplasia, graft reepithelialization, and polymorphonuclear infiltration. **Conclusion:** the reepithelialization and early and late inflammatory

reactions were observed in both groups, but animals with autologous transplant had a better clinical evolution and survival for a longer time than those which received homologous transplant.

Keywords: Trachea; Rabbits; Transplantation; Respiration, Artificial; Clinical Evolution; Survivorship.

REFERÊNCIAS

- Acosta A, et al. Tracheal stenosis: the long and the short of it. *Journal Pediatric Surgery* 2000; 35:1612-16.
- Backer C, et al. Intermediate-term results of the tracheal autograft for long segment congenital tracheal stenosis. *Journal Pediatric Surgery*. 2000;35:813-19.
- Berdon W. Rings, slings, and other things: vascular compression of the infant trachea updated from the mid-century to the millennium – the legacy of Robert E. Gross and Edward B. D. Neuhauser. *Radiology*. 2000;216:624-32.
- Matute JA, Romero R, Garcia-Casillas MA. Surgical approach to funnel-shaped congenital tracheal stenosis. *Journal Pediatric Surgery* 2001;36:320-3.
- Burge D, Clements B, Warner J. *Respiratory Medicine*. London: Saunders; 1996.
- Hansen T, Corbet A. *Diseases of the airways*. Philadelphia: Saunders; 1998.
- Kon M, Hooff A. Cartilage tube formation by perichondrium. *Plastic Reconstruction Surgery*. 1983;72:791-5.
- Krizek TJ, Kirchner JA. Tracheal reconstruction with an autogenous mucochondrial graft. *Plastic Reconstruction Surgery* 1972;50:123-30.
- Lang F, Hurni M, Monnier P. Long segment congenital tracheal stenosis: treatment by slide-tracheoplasty. *Journal Pediatric Surgery*. 1999;34:1216-22.
- Massone F. *Anestesiologia Veterinária: Farmacologia e técnicas*. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2003.
- Moghissi K. Tracheal reconstruction with prosthesis of Marlex mesh and pericardium. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1975;69:499-506.
- Nelson RJ, White RA, Hirose FM. Neovascularity of a tracheal prosthesis tissue complex. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* .1983;86:800-8.
- Bailey BJ, Kosoy J. Observations in the development of tracheal prostheses and tracheal transplantation. *Laryngoscope*. 1970;80:1553-65.
- Taber RE, Tomatis L. Experimental and clinical utilization of a prosthesis for replacement of the trachea. *Archives Surgery*. 1958;77:576-83.
- Jackson TL, et al. Tracheoplasty with pericardial patch for extensive tracheal stenosis in infants and children. *Journal Thoracic Surgery*. 1950;20:598-612.
- Ferguson DJ, Wild JJ, Wangenstein OH. Experimental resection of the trachea. *Surgery*. 1950;28:597-619.
- Harrington OB, et al. Circunferencial replacement of the trachea with Marlex mesh. *American Surgery*. 1962;28:217-23.
- Vebakey ME, et al. The use of heavy Marlex mesh for tracheal reconstruction following resection for malignancy. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1962;44:520-7.
- Worman LW, Pemberton AH, Narodick BG. Tracheoplasty by means of a periosteal pedicle graft. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 1964; 47: 572-6.
- Rose KG, Sterhenn K, Wostrom F. Tracheal allotransplantation in man. *Lancet*. 1979;1:433.
- Otaviano AG, et al. Prótese traqueal. *Revista Colaboração Brasileira Cirurgia*. 1983;10:46-53.
- Wykoff TW. A preliminary report on segmental tracheal prosthesis replacement in dogs. *Laryngoscope*. 1973;83:1072-7.
- Nelson RJ, White RA, Hirose FM. Neovascularity of a tracheal prosthesis tissue complex. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1983;86:800-8.
- Alonso WA, Bridger GP, Bordley JE. Tracheal transplantation in dogs. *Laryngoscope*. 1972;82:204-9.
- Tsang V, et al. Slide tracheoplasty for congenital funnel-shaped tracheal stenosis. *Annual Thoracic Surgery*. 1989;48:632-5.
- Fialho SAG. *Anestesiologia veterinária: Guia prático de anestesia para pequenos e grandes animais*. São Paulo: Nobel; 1986.
- Bailey B, Camp FA. Current concepts in reconstruction of the cervical trachea. *American Surgery*. 1969;35:153-65.
- Beall JR, et al. Tracheal replacement with heavy Marlex mesh. *Archives Surgery*. 1962;84:390-6.
- Jatene FB, et al. Estudo experimental da dura-máter quando interposta em traquéia de cães. *Ars Curandi*. 1979;12:23-39.
- Lang F, Hurni M, Monnier P. Long segment congenital tracheal stenosis: treatment by slide-tracheoplasty. *Journal Pediatric Surgery*. 1999;34:1216-22.
- Montovanil JC, Nakajima V. Alterações epiteliais e cartilaginosas em cirurgia traqueal: estudo experimental em cobaias. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2003;69:159-64.
- Schneider A, et al. Estudo de viabilidade de aloenxerto de traquéia em ratos - o papel da omentoplastia na vigência de imunossupressão. *Revista da Colaboração Brasileira em Cirurgia*. 2000;27:189-92.
- Neville WE, Bolanowski PJP, Soltanzadeh H. Homograft replacement of the trachea using immunosuppression. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1976;72:596-601.
- Lane BP, Habicht GS, Jasper GS. Lymphocyte-epithelium interaction during rejection of nonisogenic rat tracheal grafts. *American Journal Pathology*. 1977;86:71-7.
- Filho C, Sanches J, Verissimo F, Campos AD, Ellinguer F. Viability of complete tracheal segment transferred in the form of a compound flap: Na experimental study in dogs. *Laryngoscope*. 114 (11): 1949-1952, November 2004.

FÍSTULAS DUODENAIS TARDIAS EM TRANSPLANTE PANCREÁTICO COM DRENAGEM VESICAL TRATADAS SEM CONVERSÃO

Late duodenal leaks following pancreas transplantation with bladder drainage treated without conversion

João Eduardo Nicoluzzi¹, Fábio Silveira¹, Carlos Marmanillo²

RESUMO

O uso da drenagem vesical inicialmente aumentou a segurança do transplante pancreático, porém, ao preço de um aumento da morbidade. Fístulas urinárias relacionadas principalmente ao coto duodenal, apesar de pouco frequentes, ainda são controversas quanto ao tratamento, sendo que muitos defendem a conversão entérica como principal terapêutica. Neste trabalho, apresentam-se dois casos de pacientes com fístulas duodenais tardias, manejados com sucesso sem necessidade de conversão entérica.

Descritores: Fístulas; transplante pancreático; coto duodenal.

INTRODUÇÃO

O transplante simultâneo pâncreas-rim é um tratamento de longo prazo bem estabelecido para o diabetes mellitus do tipo 1.¹ O uso rotineiro de todo o órgão em bloco com o duodeno com drenagem exócrina vesical no final dos anos 80 trouxe melhores resultados e um aumento da aceitação dos transplantes pancreáticos.²

As melhorias trazidas pela drenagem vesical na morbi-mortalidade precoce vieram graças a um aumento da morbidade tardia. Essa morbidade relaciona-se com o contato da secreção exócrina pancreática com a bexiga, acarretando algumas complicações (fístulas, cistite, hematúria), que, em alguns casos, necessitam de conversão para a drenagem entérica.^{3,4}

Fístulas pós-transplantes permanecem com um importante significado clínico, principalmente pelo fato de serem um importante fator de risco para infecções intra-abdominais.⁵ Uma grande revisão dos enxertos pancreáticos realizados com drenagem vesical identificou que 28% das fístulas ocorreram nas bordas duodenais.⁶

As fístulas que ocorrem nas bordas duodenais são geralmente tardias (4 semanas pós-transplantes) e causadas por infecção por citomegalovírus ou isquemia, e, na maioria das vezes, requerem conversão para drenagem entérica^{6,7}, com elevados custos e morbi-mortalidade.

Neste estudo, demonstramos dois casos de fístula duodenal tardia que foram tratados de maneira bem sucedida de maneira conservadora, sem conversão cirúrgica da drenagem vesical para entérica.

RELATO DO CASO

A primeira paciente era do sexo feminino, 45 anos de idade, submetida a transplante isolado de pâncreas por diabetes tipo 1 de caráter lábil. Um ano pós-transplante, apresentou quadro clínico

Instituição:

¹ Departamento de Cirurgia do Hospital Angelina Caron e da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba

² Departamento de Nefrologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Correspondência:

João Eduardo Nicoluzzi
R. Santo Amaro, 118 - Água Verde
CEP 80620-330 - Curitiba - PR
Tel.: 55 41 3264-6719
E-mail: jenicoluzz@yahoo.com

Recebido em: 18.03.2007

Aceito em: 10.04.2007



Figura 1: *Fistula (flecha) demonstrada durante cistografia convencional.*

de distensão e dor abdominal, associada com elevação dos níveis séricos de amilase. Investigação com tomografia computadorizada demonstrou líquido livre em cavidade abdominal, sem outras alterações significantes. A aspiração guiada revelou que o líquido tratava-se de urina. Uma cistografia convencional (figura 1) confirmou a suspeita clínica de fistula. O tratamento instituído foi a cateterização vesical de demora durante oito semanas. Após esse período, nova cistografia convencional revelou fechamento da fistula (figura 2).

A segunda paciente, feminina, 48 anos de idade, fora submetida a transplante simultâneo pâncreas-rim por diabetes tipo 1. No sétimo mês pós-transplante apresentou semelhante quadro clínico ao previamente descrito. Investigação diagnóstica com tomografia computadorizada abdominal, seguida de aspiração do líquido, revelou novamente a presença de urina.

Foi instituído o mesmo tratamento não cirúrgico, oito semanas de drenagem vesical de demora, dessa vez sem fechamento da fistula. Indicada a cirurgia, procedeu-se a sutura invaginante da borda duodenal seguida de drenagem vesical por duas semanas. A cistografia de controle demonstrou fechamento da fistula.

A captação e o transplante respeitaram os procedimentos padrões. A solução utilizada para captação e armazenamento foi a de Wisconsin, e o tempo médio de isquemia foi de 12 horas.

Ambos os pacientes receberam esquema quádruplo de imunossupressão, somente diferenciada a terapia de indução. A primeira paciente recebeu timoglobulina (0,5mg/kg) durante 7 dias. A segunda paciente recebeu basiliximab 20mg duas horas pré-transplante e a segunda dose no quarto dia pós-transplante. O restante do esquema constituiu-se de tacrolimus (0,1 a 0,2mg/kg) em duas doses, micofenolato mofetil (2g/dia) em 2-4 doses e prednisona. Os níveis de tacrolimus foram mantidos em 8-12ng/ml durante os 6 primeiros meses e 5-10ng/ml após esse período.

As pacientes não apresentaram episódios de rejeição ou infecção por citomegalovírus após o tratamento das fistulas. Atualmente se encontram com mais de um ano de seguimento sem recorrência das fistulas.



Figura 2: *Cistografia de controle demonstrando fechamento da fistula.*

DISCUSSÃO

As fistulas duodenais nos pós-transplante pancreático são classificadas em precoces ou tardias⁸. Fistulas precoces (menos de 4 semanas pós-transplante) são geralmente da anastomose duodeno vesical, relacionadas a detalhes técnicos e tempos prolongados de isquemia.

As fistulas tardias (mais de 4 semanas pós-transplante), mais frequentemente se originam do enxerto duodenal, causadas por perfuração ou ulceração^{6,7}. O processo de ulceração e perfuração pode ser causado por isquemia ou por infecção por citomegalovírus. Outras causas de perfuração incluem complicações de procedimentos invasivos (instrumentação), rejeição e necrose.⁹ Têm sido relatados recentemente alguns fatores de risco, como episódio agudo de rejeição comprovado por biópsia, história de trauma abdominal fechado, episódio recente de infecção por citomegalovírus e uropatia obstrutiva por prostatite aguda.¹⁰

Tradicionalmente as fistulas precoces são tratadas inicialmente com descompressão vesical por cateterismo de demora, enquanto as fistulas tardias são indicação da conversão da drenagem vesical para drenagem entérica, tratamento da infecção por citomegalovírus, se indicado, e ressecção da área isquêmica duodenal.^{4,7,11}

Tendo sido observada na literatura a melhora dos sintomas das fistulas tardias com a instalação de cateterismo de demora com cateter de Foley^{5,6,8}. A manutenção da cateterização por oito semanas na tentativa de fechamento espontâneo parece lógico¹², mesmo em casos de fistula tardia. Porém, não devemos ignorar que um tempo prolongado de cateterismo vesical aumenta o risco de infecção urinária, ainda mais em um indivíduo imunodeprimido.¹³

Essa maneira conservadora de tratamento das fistulas tardias evitando a conversão entérica, foi relatada por outros grupos,^{6,10} na busca de se evitar as taxas de complicações da conversão entérica, que se situa na faixa dos 10-20%.¹⁴

A taxa de sucesso do manejo conservador (sem conversão) das fistulas tardias varia de 29-64%^{6,10}, e em casos de falha terapêutica (fistula persistente ou deterioração clínica) o reparo cirúrgico é obrigatório. A conversão entérica estaria indicada somente se a fistula é muito grande para ser invaginada e na ausência de infecção urinária ou intra-abdominais.⁶

CONCLUSÃO

Apresentamos dois casos de fístulas duodenais tardias pós-transplante de pâncreas, tratados de maneira bem sucedida com descompressão vesical ou reparo direto, evitando a conversão

entérica. Acreditamos que esse tipo de tratamento conservador possa ser rotineiramente utilizado, sendo que a conversão entérica deva ser reservada para grandes fistulas quando da ausência de infecção urinária ou intra-abdominal.

ABSTRACT

Improvements brought by bladder drainage in early postoperative mortality came at the price of late morbidity. Urinary leaks related to duodenal stump, although not very frequent, are still a matter of discussion on the best treatment. Many surgeons support enteric conversion as the best choice. Here, we report two cases of late duodenal leaks successfully managed without enteric conversion.

Keywords: Fistula; Pancreatic Transplantation, Duodenal Stump.

REFERÊNCIAS

1. Burke GW, Giancio G, Sollinger HW. Advances in pancreas transplantation. *Transplantation*. 2004;77(9):S62.
2. Sutherland DER, Gruessner RWG, et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg*. 2001;233(4):463.
3. West M, Gruessner AC, Metrakos P, et al. Conversion from bladder to enteric drainage after pancreaticoduodenal transplantations. *Surgery*. 1988;124:883.
4. Sollinger HW, Sasaki TM, D'Alessandro AM, et al. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. *Surgery*. 1992;112:842.
5. Humar et al. Technical failures after pancreas transplants: Why grafts fail and the risks factors – a multivariate analysis. *Transplantation*. 2004;78:1188.
6. Hakim NS, Gruessner AC, Papalois BE, et al. Duodenal complications in bladder-drained pancreas transplantation. *Surgery*. 1997;121:618.
7. Sollinger H, Messing E, Eckhoff D, et al. Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg*. 1993;218:561.
8. Rayhill SC, Odorico JS, Heisey DM, et al. Clinical and laboratory features of pancreatic transplant bladder leaks. *Transplant Proc*. 1995;27:3141.
9. Gruessner RWG, Dunn DL, Tzardis PJ, et al. Complications occurring after whole organ duodenopancreatic transplantation: relation to the allograft duodenal segment. *Transplant Proc*. 1990;22:578.
10. Nath DS, Gruessner A, Kandaswamy R, et al. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients – clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant*. 2005;Apr;19(2):220.
11. Kaplan AJ, Valente JF, First MR, et al. Early operative intervention for urologic complications of kidney-pancreas transplantation. *World J Surg*. 1998;22:890.
12. Elkhannas EA, Henry ML, Tesi RJ, et al. Late urine leaks after combined kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc*. 1994;26:453.
13. Van der Pijl JW, Smets YFC, de la Fuente R, et al. Urologic infections and problems after 50 simultaneous pancreas-kidney transplantations. *Transplant Proc*. 1995;27:3105.
14. West M, Gruessner AC, Metrakos P, et al. Surgical complications

TECIDO ÓSSEO ALOGÉNICO NA RECONSTRUÇÃO DOS MAXILARES - UMA ALTERNATIVA VIÁVEL

Allogenic Bone Tissue in Maxillary Reconstruction - A feasible Alternative

Edevaldo Tadeu Camarini¹, Pablo Cornélius Comelli Leite², Karla Bachega³, Eduardo Acceturi³

RESUMO

Objetivo: Os autores propõem demonstrar a efetividade da enxertia óssea alógena na reconstrução do processo alveolar maxilar, com a finalidade de instalação de implantes dentários. **Métodos:** Utilizou-se a análise clínica e radiográfica pré- e pós-enxertia em seio maxilar (*sinus lifting*) e após a instalação dos implantes em um caso com evolução de oito anos. **Resultados:** O exame radiográfico evidenciou uma adequada neoformação óssea, onde puderam ser inseridos implantes dentários que permanecem oito anos, com adequada função clínica. **Conclusão:** Os aloenxertos ósseos, em função de suas vantagens, podem ser considerados uma alternativa viável à reconstrução de processos alveolares dos maxilares com finalidade implantodôntica.

Descritores: Implantes Dentários, Reconstrução, Processo Alveolar, Tecido Ósseo, Transplante e Prognóstico.

INTRODUÇÃO

A descoberta da osseointegração, contato funcional osso/implante revolucionou a odontologia, permitindo a recomposição de elementos dentários perdidos pela instalação intra-óssea de pinos metálicos constituídos de titânio¹. Os processos alveolares dos maxilares sofrem um processo de atrofia óssea após a perda dentária, sendo o mesmo variável de paciente para paciente e entre regiões específicas dos maxilares. Em função do grau de atrofia, haverá uma determinada perda óssea que pode comprometer ou impedir a instalação dos implantes.²

Na reconstrução desse processo alveolar, os enxertos autógenos foram os primeiros a ser empregados. Aos enxertos autógenos são atribuídas algumas desvantagens como: necessidade de área doadora com sítio cirúrgico adicional e possíveis complicações cirúrgicas, maior tempo cirúrgico e quantidades limitadas de estrutura óssea em função da área doadora. Tais desvantagens podem ser eliminadas quando se opta pela utilização de tecido ósseo alogênico.

Concomitantemente, as técnicas de reconstrução do processo alveolar dos maxilares foram evoluindo. Em se tratando de reconstrução dos processos alveolares dos maxilares, as técnicas de enxertia óssea empregadas são ditadas pelo tipo de defeito a ser reconstruído e, em função deste, pela forma como o material é empregado. Podemos utilizar o tecido ósseo na forma de blocos ou particulado. Em blocos, temos onlays para ganho em espessura ou altura, e na forma particulada, inlays para preenchimento de defeitos ósseos irregulares ou cavidades como os seios maxilares ou fossas nasais. Em relação à região posterior da maxila em função do processo de pneumatização do seio maxilar, o mesmo acaba ocupando o espaço antes ocupado pela estrutura óssea peridentária. Nesses casos, a técnica de eleição é a elevação do seio maxilar através da criação de uma janela óssea na

Instituição:

¹ Departamento de Odontologia da Universidade Estadual de Maringá - Paraná

² CESB - Clínica Especializada em Saúde Bucal - Rio do Sul - Santa Catarina

² UNIOSS - Banco de Ossos de Marília - Marília - São Paulo

Correspondência:

Edevaldo Tadeu Camarini

Universidade Estadual de Maringá

Av. Mandacarú, 1550

CEP 87080-000 - Maringá - PR

Tel./Fax: 55 44 3224-0119

E-mail: edevaldocamarini@wnet.com.br ou pablobuco@terra.com.br

Recebido em: 13.02.2007

Aceito em: 26.03.2007

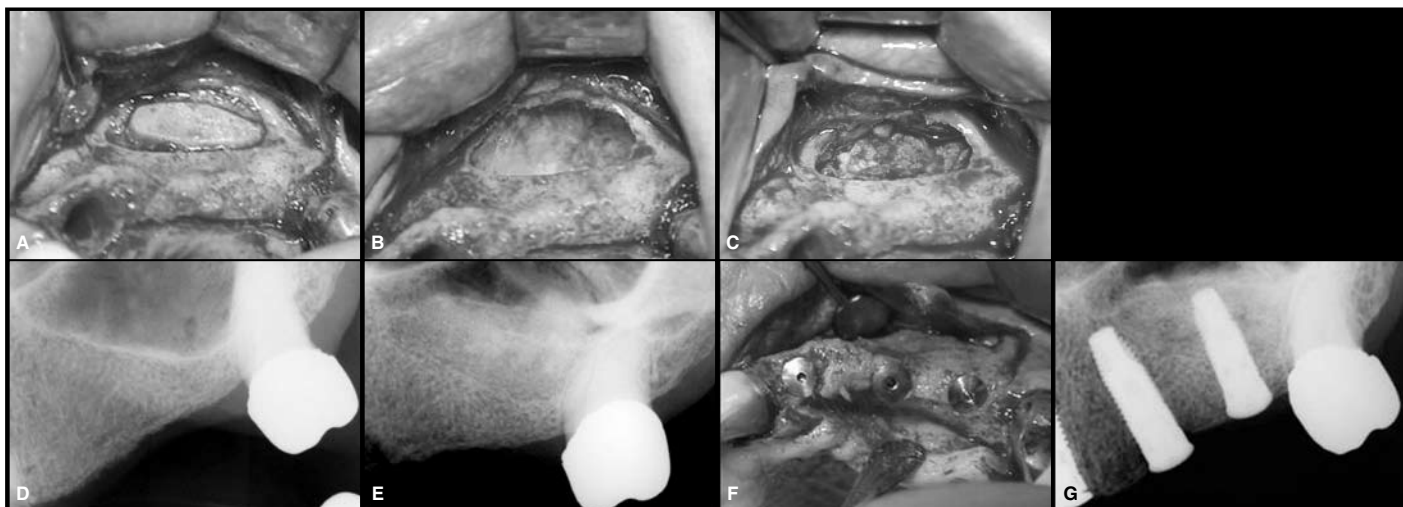


Figura 1: A, B e C - Procedimento cirúrgico demonstrando o preenchimento do seio maxilar. D e E - Avaliação Radiográfica Pré e Pós-exortia respectivamente, demonstrando o preenchimento sinusal obtido. F - Visão Clínica após seis meses demonstrando os implantes instalados. G - Visão radiográfica dos implantes no interior do enxerto ósseo.

parede anterior do seio e elevação da membrana sinusal, inferiormente à qual será inserido o enxerto ósseo.³

Os autores propõem comprovar a efetividade da enxertia óssea alógena na reconstrução dos processos alveolares maxilares através da apresentação de um caso clínico e a discussão da sua efetividade, baseando-se nas características biológicas dos aloenxertos descritos na literatura.

RELATO DO CASO

Paciente E.T.G., 58 anos, leucoderma, gênero masculino compareceu à clínica de odontologia da UEM (Universidade Estadual de Maringá) com queixa de dificuldade mastigatória por ausência de elementos dentários na região posterior esquerda de sua maxila, desejando submeter-se a tratamento com implantes dentários.

Após o exame clínico e radiográfico, constatou-se a necessidade de enxertia óssea em seio maxilar esquerdo (elevação de seio maxilar), uma vez que os elementos dentários foram perdidos há algum tempo e o seio maxilar já havia passado por um extenso processo de pneumatização. Foi proposta ao paciente a utilização de aloenxerto ósseo, em função da não necessidade da área doadora, procedimento aceito pelo paciente.

O procedimento foi realizado sob anestesia local (mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000), e após a realização de um retalho trapezoidal, descolamento mucoperiosteal de espessura total, foi realizada ostectomia na parede anterior do seio (antrostromia), criando-se assim um flap ósseo (Figura 1A) que, com a elevação da membrana sinusal, foi projetado juntamente com a membrana para o interior do seio maxilar. Após a completa elevação da membrana sinusal (criação de um espaço), procedeu-se a enxertia óssea alógena particulada, preenchendo o seio maxilar de aproximadamente 12 mm de altura em toda extensão. Procedeu-se uma vigora compactação do enxerto, visando evitar espaços vazios. A comparação do exame radiográfico periapical (técnica radiográfica) pré-operatório (Figura 1D) com o pós-operatório imediato revela adequado preenchimento ósseo (Figura 1E). Após um período de seis meses (cicatrização do enxerto), foram inseridos os implantes dentários. (Figura 1F).

O exame radiográfico realizado após 8 anos (Figura 1G) mostra a preservação da estrutura óssea perimplantar (enxertia) sem sinais de reabsorção. Clinicamente, os implantes apresentavam-se estáveis, sem sinais de alterações patológicas.

DISCUSSÃO

Alguns princípios biológicos do processo de incorporação dos aloenxertos devem ser discutidos, numa tentativa de justificar a utilização e os resultados obtidos. O caso demonstrado com a técnica de enxertia óssea sinusal (*sinus lifting*), visando à instalação de implantes segundo Agahaloo *et al* (2007)⁴ é a de maior previsibilidade. Assim, as características inerentes à técnica cirúrgica que poderiam contribuir para a falha do aloenxerto ósseo deixam de ser consideradas, apesar de essa técnica apresentar pequenos índices de insucesso.

Enxertos utilizados em substituição ao autógeno deveriam apresentar propriedades osteoregenerativas similares (osteoindução, osteocondução e osteogênese). As propriedades biológicas e vantagens dos aloenxertos são conhecidas, devendo ser consideradas na justificativa de sua utilização e na escolha da forma (bloco ósseo córtico/medular ou particulado) como os aloenxertos devem ser utilizados. Os aloenxertos apresentam propriedades osteocondutivas, atribuídas à estrutura colágena mineralizada, formando um arcabouço que permite a deposição óssea e osteoindutivas pela presença de BMPs (proteínas ósseas morfogenéticas), as quais são liberadas pela atividade osteoclástica, bioestímulo à incorporação do enxerto.^{5,6,7}

Com o desenvolvimento da engenharia tecidual, princípios fundamentais para a regeneração de determinados tecidos foram estabelecidos. Dentre eles, a utilização de matriz extracelular similar ao tecido a ser regenerado, uma vez que sua estrutura e composição molecular exercem propriedades químicas e mecânicas requeridas pelas células parenquimais e demandas fisiológicas dos tecidos.⁸ Certas moléculas que compõem a matriz atuam como reguladores insolúveis da função celular, que, no caso do tecido ósseo são as BMP.

Estas são secretadas por osteoblastos, quando da deposição óssea.⁹ Essas características estão presentes nos aloenxertos.

As BMP (Proteínas Ósseas Morfogenéticas) presentes na matriz são glicoproteínas categorizadas em 15, sendo as de número 2, 4 e 7 de influência no processo osteoindutivo, uma vez que atuam na diferenciação de células mesenquimais pluripotentes. Observou-se através de análise imunohistoquímica que os melhores resultados clínicos (formação óssea), estavam associados ao número de BMP-7 e de BMP-2. O potencial osteoindutivo é variável de banco para banco, e dentro de um mesmo banco, de doador para doador.¹⁰

Apesar de mais lento e sem a fase osteogênica, o processo de incorporação do enxerto alógeno é similar ao de um enxerto autógeno, cujo processo é bem descrito por Marx.¹¹ O enxerto é colocado em um espaço morto, preenchido com coágulo sanguíneo. O espaço morto é hipóxico (PO_2 de 5 a 10 mmHg) e acidótico (pH 4 a 6), contendo plaquetas, leucócitos, células vermelhas e fibrina em uma estrutura complexa. Externamente ao fechamento periosteal, o tecido é normóxico (PO_2 de 45 a 55 mmHg) e apresenta pH fisiológico (pH de 7.42), contém uma população de células estruturais, células fundamentais no processo de cicatrização (embora em pequeno número) e capilares seccionados com coágulo e células endoteliais expostas.¹¹

A liberação de fatores de crescimento (PDGF, TGF- β e IGF), a partir da degranulação de plaquetas exerce funções primordiais no processo regenerativo. Destacam-se a atividade angiogênica dos brotos capilares no interior do enxerto pela indução da mitose em células endoteliais, diferenciação e proliferação de fibroblastos e pré-osteoblastos em osteoblastos funcionais, secreção de matriz óssea pelos osteoblastos e matriz colágena pelos fibroblastos, dando suporte ao crescimento capilar. Em enxertos autógenos, por volta do terceiro dia, são vistos capilares penetrando no enxerto, e a penetração completa é visualizada do 14º ao 17º dia.¹¹

Nos enxertos autógenos, a formação de osso fase I, origina-se de osteoblastos endosteais que delimitam as superfícies ósseas trabeculares. Este osso fase I é imaturo e desorganizado com ausência de sistemas de havers e pouca integridade estrutural. Desenvolve-se após quatro semanas do enxerto. O término da revascularização do enxerto elimina a pequena tensão de oxigênio necessária para manter a atividade dos macrófagos. Os mesmos deixam a área, pois não são mais necessários para a manutenção do enxerto. O osso fase I irá, então, obrigatoriamente, ser submetido a um processo de reabsorção/aposição, que levará à formação de um osso maduro com arquitetura lamelar e sistemas de havers, denominado osso fase II. Este, com um periosteio e endosteio já desenvolvido, é um osso auto-sustentável com total integridade estrutural.¹¹

A maturação do osso regenerado envolve o IGF e proteínas ósseas morfogenéticas. Estas são proteínas ácidas insolúveis, liberadas pela reabsorção osteoclástica no processo de remodelamento ósseo normal,

o qual ocorre na proporção de 0,7% por dia no osso normal, podendo ocorrer tão rapidamente como 5% a 8% por dia num enxerto no processo de maturação. A liberação de BMP e IGF liga a reabsorção óssea à neoformação, atuando em células pluripotentes adjacentes e pré-osteoblastos, induzindo sua proliferação e diferenciação em osteoblastos funcionais, os quais secretam ativamente a matriz óssea. Deste modo, o ciclo do enxerto progride de um transplante celular, o qual é colocado em um complexo ambiente biomecânico a um osso maduro e funcional, o qual é auto-sustentável através de um ciclo normal de reabsorção/remodelamento.¹¹

Os princípios fisiológicos da integração de qualquer transplante ósseo consideraram a reabsorção osteoclástica como bioestímulo à neoformação óssea. O remodelamento do enxerto repercute na sua proporção de mineralização, influenciando o prognóstico dos implantes instalados no enxerto.¹¹ O processo de incorporação do enxerto com formação de osso primário imaturo inicialmente e sua maturação em osso secundário lamelar estão relacionados à vascularização do enxerto, que depende do próprio enxerto e do leito receptor. Estruturalmente, os enxertos são compostos de uma porção cortical e outra medular. A medular é muito mais facilmente vascularizada e incorporada e mais facilmente reabsorvida.

A influência no processamento dos aloenxertos também deve ser considerada, uma vez que influenciará em seu potencial osteoregenerativo. O método de processamento dos aloenxertos deve garantir a esterilização, preservação das características biológicas e redução da antigenicidade.¹² O osso utilizado por nós passou por processo de tratamento ácido com HCl estéril associado a uma solução de Ca à 5%, bombeamento em água por 12 horas, liofilização, e armazenado à -80°C, o que garante sua viabilidade por cinco anos. Tal processamento garante a esterilização do mesmo e a preservação das propriedades biológicas osteoindutivas e osteocondutivas. No entanto, a cuidadosa seleção do doador é fundamental na prevenção da transmissão de doenças infecto-contagiosas.

Os aloenxertos ósseos apresentam-se como uma alternativa viável à reconstrução de maxilares com a finalidade de instalação de implantes dentários. Por um lado, o enxerto com características estruturais (cortical/medular) e biológicas (quantidade e tipo de BMP presentes) e de outro o próprio receptor com sua inerente atividade osteoclástica são as variáveis que influenciarão na variabilidade dos resultados clínicos obtidos.

CONCLUSÃO

Os aloenxertos ósseos apresentam-se como alternativas viáveis quando da reconstrução dos maxilares com finalidade implantodôntica. As vantagens de eliminação da área doadora associadas às propriedades biológicas osteoregenerativas descritas na literatura fornecem embasamento científico a sua utilização.

ABSTRACT

Purpose: The authors propose to demonstrate the allogenic bone grafting related to the reconstruction of the maxillary alveolar process for dental implant installation. **Methods:** clinical and pre and post grafting radiographic analysis were used on the maxillary sinus (sinus lifting) and after implant installation in an eight years case evolution. **Results:** The radiographic examination showed an appropriate bone

neo formation able to receive dental implants which remained properly functional for eight years. **Conclusion:** due to their advantages, allograft bones can be considered a good alternative related to alveolar processes reconstruction of the maxillary for dental implant.

Keywords: Dental Implants, Reconstruction, Alveolar Process, Bone Tissue, Transplant and Prognosis.

REFERÊNCIAS

- 1 Branemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T. Tissue integrated Prosthesis: Osseointegration in Clinical Dentistry Chicago, Quintessence, pp 11-17,2111-2233, 1985.
- 2 Watzek G, Webwr R, Bernhart T, Ulm C, Haas R. Treatment of patients with extreme maxillary atrophy using sinus floor augumentation and implants:preliminary results. Int J Oral Maxillofac Surg, 1998;27(6):51-57.
- 3 Gark AK. Augmentation grafting of the maxillary sinus for placement of dental implants: anatomy,physiology and procedures. Implant Dent 1990;8(1):36-46.
- 4 Aghallo TL, Moy PK. Which Hard Tissue Augmentation Techniques Are the Most Successful in Furnishing Bony Support for Implant Placement? Int J Oral Maxillofac Implants, 2007;22 (SUPPL):49-70
- 5 Marx RE, Kline SN, Johnson RP, Malinin TI, Matthews JG, Gambill V. The use of freeze-dried allogeneic bone in oral and maxillofacial surgery. J Oral Surg. 1981;39(4):264-274.
- 6 Wong ME. Symposium on adjunctive therapy in bone healing: Allogenic Bone and Bone Healing, J Oral Maxillofac Surg. 2005.
- 7 Zhang M. Effect of the demineralized process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. J Periodontal. 1997;68:1085-92.
- 8 Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Basic Principles of Tissue Engineering. Tissue Engineering: Aplications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. 1999; Cap. 1, p. 3-16.
- 9 Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Basic Principles of Tissue Engineering. Tissue Engineering: Aplications in Maxillofacial Surgery and Periodontics. 1999; Cap. 1, p. 3-16.
- 10 Han B, Tang B, Nimni ME. Quantitative and sensitive in vitro assay for osteoinductive activity of demineralized bone matrix Journal of Orthopaedic Research. 2003;21:648-54.
- 11 Garg AK, Marx RE. Bone Structure, Metabolism, and Physiology: its impact on Dental Implantology. Implant Dentistry. 1998;7(4):267-76.
- 12 Vastela L. et al. P. Effect of different sterilization processing methods on the mechanical properties of human cancellous bone allografts. Biomaterials 2004; 25:2105-10.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387, órgão oficial da ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, destina-se à publicação de artigos da área de transplante e especialidades afins, escritos em português, inglês ou espanhol.

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem às "Instruções aos Autores" e estiverem de acordo com a política Editorial da Revista, após aprovação pelo Conselho Editorial, serão encaminhados para análise e avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para as modificações no texto ou justificativas de sua conservação. Somente após aprovação final dos editores e revisores, os trabalhos serão encaminhados para publicação. Serão aceitos Artigos Originais, Artigos de Revisão, Apresentação de Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Ciências Básicas Aplicadas aos Transplantes, Opinião Técnica, Prós e Contras, Imagem em Transplante e Literatura Médica e Transplantes.

ARTIGOS ORIGINAIS:

São trabalhos destinados à divulgação de resultados da pesquisa científica. Devem ser originais e inéditos. Sua estrutura deverá conter os seguintes itens: Resumo (português e inglês), Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. Devem ter, no máximo, 45 referências.

ARTIGOS DE REVISÃO:

Constituem da avaliação crítica e sistemática da literatura sobre um assunto específico, podendo ser: Revisão Acadêmica, Revisão de Casos, Revisões Sistemáticas, etc. O texto deve esclarecer os procedimentos adotados na revisão, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e ou recomendações e ter, no máximo, 60 referências.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS:

Relata casos de uma determinada doença, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc... incluindo breve revisão da literatura, com 20 referências, no máximo.

CARTAS AO EDITOR:

Tem por objetivo discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Devem ter, no máximo, três laudas e cinco referências.

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AOS TRANSPLANTES:

Artigos de revisão sobre temas de ciência básica, cujo conhecimento tem repercussão clínica relevante para Transplantes. Devem ter, no máximo, dez laudas e 15 referências e serão feitas apenas a convite do JBT.

OPINIÃO TÉCNICA:

Destina-se a publicar uma resposta a uma pergunta de cunho prático através de opinião de um especialista (Quem? Quando? Como? Onde? Por quê?). Devem ter, no máximo, seis laudas e apresentarem até quinze referências.

PRÓS E CONTRAS:

Frente a uma questão, dois autores serão escolhidos pela editoria do JBT, para discutirem os aspectos positivos e os negativos de um assunto controverso. São dois autores, um escrevendo a favor e o outro contra uma determinada proposição. Cada autor deve escrever no máximo três laudas e cinco referências.

IMAGEM EM TRANSPLANTE:

Uma imagem relacionada a Transplante, patognomônica, típica, de US, RX, CT, RNM, foto de cirurgia, microscopia, sinal clínico, etc., seguida de um texto curto, explicativo, com, no máximo, 15 linhas e três referências.

LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

Um artigo original de qualquer área médica, incluindo transplantes, que seja importante para o conhecimento do médico transplantador, poderá ser revisado,

e o resumo do trabalho original será publicado, seguido de um pequeno resumo comentado ressaltando sua importância. O resumo deve ter até duas laudas e apresentar a referência completa do trabalho. Autores serão convidados para esse tipo de publicação, mas poderão ser considerados para publicação no JBT trabalhos enviados sem convites quando considerados relevantes pelos editores.

PONTO DE VISTA

Temas sobre transplantes de órgãos ou tecidos, elaborados por autores da área, convidados pela editoria da revista. Deverão conter 1.200 palavras, no máximo.

As normas que se seguem, devem ser obedecidas para todos os tipos de trabalhos e foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36-47, e atualizado em outubro de 2001. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org>

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO

Requisitos técnicos

- a) O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na sequência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas. Se impresso, deverá ser enviada uma via, em papel tamanho ISO A4 (212x297mm), mais uma cópia digital (CD-ROM).
- b) Permissão à ABTO para reprodução do material.
- c) Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- d) Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- e) Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

- 1) Com exceção do item "a", os documentos acima deverão conter a assinatura do primeiro autor, que se responsabiliza pela concordância dos outros co-autores.
- 2) Há em nosso site, modelo de carta para acompanhar os trabalhos, onde já constam as informações referentes aos itens b, c, d, e.

Após as correções sugeridas pelos revisores, a forma definitiva do trabalho deverá ser encaminhada, preferencialmente, por e-mail ou, uma via impressa, acompanhada de CD-ROM. Os originais não serão devolvidos. Somente o JBT-Jornal Brasileiro de Transplantes poderá autorizar a reprodução em outro periódico, dos artigos nele contidos.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

- a) Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- b) Nome completo de cada autor, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);
- c) Nome, endereço completo, fax e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhadas as correspondências;
- d) Fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 350 palavras destacando: os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo constar o objetivo, os métodos usados para levantamento das fontes de dados, os critérios de seleção dos trabalhos incluídos, os aspectos mais importantes discutidos, as conclusões e suas aplicações.

Abaixo do resumo e abstract, especificar no mínimo três e no máximo dez des-

critores (keywords), que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

Os resumos em português (ou espanhol) e inglês deverão estar em páginas separadas. Abreviaturas devem ser evitadas.

TEXTO

Iniciando em nova página, o texto deverá obedecer à estrutura exigida para cada tipo de trabalho (vide acima). Com exceção de referências relativas a dados não publicados ou comunicações pessoais, qualquer informação em formato de “notas de rodapé” deverá ser evitada.

AGRADECIMENTOS

Após o texto, em nova página, indicar os agradecimentos às pessoas ou instituições que prestaram colaboração intelectual, auxílio técnico e ou de fomento, e que não figuraram como autor.

REFERÊNCIAS

As referências devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos, sobrescritos, após a pontuação e sem parênteses.

A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/linkout/journals/jourlists.cgi?typeid=1&type=journals&operation=Show>

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão et al. Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Lê Moine O, et al. Pre-conditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation*. 2003;75:902-4.

Papini H, Santana R, Ajzen, H, Ramos, OL, Pestana, JOM. Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal. *J Bras Nefrol*. 1996;18:356-68.

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

Raia S, Massarollo PCP, Baia CESB, Fernandes AONG, Lallee MP, Bittencourt P et al. Transplante de fígado “repique”: receptores que também são doadores [resumo]. *JBT J Bras Transpl*. 1998;1:222.

LIVROS

Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e das vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

CAPÍTULOS DE LIVROS

Raia S, Massarollo PCB. Doação de órgãos. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editores. Doenças do fígado e das vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1113-20.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report [Presented at 1º World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

Couto WJ. Transplante cardíaco e infecção [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.

Pestana JOM. Análise de ensaios terapêuticos que convergem para a individualização da imunossupressão no transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

Matsuyama M, Yoshimura R, Akioka K, Okamoto M, Ushigome H, Kadotani Y, et al. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia reperfusion injury. *Transplantation* [serial online] 2003 [cited 2003 Aug 25];76:786-91. Available from: URL: <http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi>.

HOMEPAGE

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizada em 2002 May 16; acesso em 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>

PARTE DE UMA HOMEPAGE

American Medical Association [homepage na Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizada em 2001 Aug 23; acesso em 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Obs: Dados não publicados, comunicações pessoais, deverão constar apenas em “notas de rodapé”. Trabalhos enviados para a revista devem ser citados como trabalhos no “prelo”, desde que tenham sido aceitos para publicação. Deverão constar na lista de Referências, com a informação: [no prelo] no final da referência, ou [in press] se a referência for internacional.

TABELAS, FIGURAS, LEGENDAS E ABREVIATURAS

• Tabelas: Devem ser confeccionadas com espaço duplo. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. Devem ter título, sem abreviatura, e cabeçalho para todas as colunas. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. Devem ser delimitadas, no alto e embaixo por traços horizontais; não devem ser delimitadas por traços verticais externos e o cabeçalho deve ser delimitado por traço horizontal. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado. No máximo, quatro tabelas deverão ser enviadas.

• Figuras: (gráficos, fotografias, ilustrações): As figuras devem ser enviadas no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi, no mínimo. Ilustrações extraídas de outras publicações deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração a fonte de onde foi publicada. As figuras deverão ser enviadas em branco e preto.

• Legendas: Imprimir as legendas para as ilustrações usando espaço duplo, uma em cada página separada. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada ilustração e na ordem que foram citadas no trabalho.

• Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu significado. Não devem ser usadas no título.

ENVIO DO MANUSCRITO

Os trabalhos devem ser enviados para:
e-mail: abto@abto.org.br

ou

Jornal Brasileiro de Transplantes – JBT
A/C Dr. Mário Abbud Filho
Av. Paulista, 2001, 17º andar - Cj. 1704/1707
01311-300 – São Paulo – SP
(Tel/Fax.: 011-3283-1753)