



## **ATUALIZAÇÃO DA INCIDÊNCIA DA SÍNDROME DE PÓS-REPERFUSÃO HEPÁTICA APÓS TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO NO HC UNICAMP**

**Orientando:** Rodrigo Markus Vaz

**Orientadora:** DRA. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

### **1. INTRODUÇÃO**

O Transplante Ortotópico de Fígado (TOF), atualmente, é tido como o procedimento terapêutico que resulta em melhores prognósticos para pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas e com conseqüente insuficiência hepática terminal.

A síndrome pós-reperfusão (SPR) foi descrita pela primeira vez por Aggarwal et al. em 1987, como um evento ocorrido após a reperfusão do fígado transplantado, o qual consistia em um colapso cardiovascular durante o TOF. Foi observado que as principais alterações durante este colapso foram: queda da resistência vascular sistêmica, queda da pressão arterial média, disarritmia progressiva, bradicardia progressiva, aumento da pressão venosa central, aumento da pressão arterial pulmonar e da pressão de oclusão da artéria pulmonar. A etiologia foi atribuída a uma tríade, que consiste em: hipotermia, hipercalemia e acidose metabólica.

Em geral, a SPR durante o TOF é definida quando é denotada uma queda maior ou igual a 30% da pressão arterial média quando comparada ao valor do final da fase anepática e tem duração de pelo menos 1 minuto dentro dos 5 minutos iniciais após a reperfusão do fígado transplantado.

Pode ser observada a atualização do perfil de incidência da SPR em vários grandes centros, logo, tem grande validade a atualização destes dados também no HC da UNICAMP, visando uma melhoria na identificação e, conseqüentemente, prevenção desta síndrome.

## 2. MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de estudo quantitativo, descritivo, exploratório e retrospectivo. A pesquisa foi realizada com os dados cirúrgicos e epidemiológicos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), na cidade de Campinas (SP). Foram recuperados os dados das cirurgias de Transplante Ortotópico de Fígado dos últimos 5 anos (Janeiro de 2015 a Dezembro de 2019). Este estudo dispensa termo de consentimento livre e esclarecido.

Os dados recuperados serão, então, transcritos para uma planilha elaborada especialmente para essa finalidade. As seguintes informações serão anotadas: Idade (anos), sexo (feminino/masculino), cor (caucasiano/pardo/negro), peso (quilos), altura (metros), DM (sim ou não), HAS (sim ou não), DPOC (sim ou não), drogas (sim ou não), etilismo (sim ou não), PCR (sim ou não), dias de UTI (números), recebimento de sangue ou hemoderivados (sim ou não), diurese em 24 horas (ml), uso de drogas vasoativas (se sim, quais), presença de infecção (sim ou não), uso de antibióticos (sim ou não), hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), leucócitos (n/mm<sup>3</sup>), plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>), Ureia (mg/dL), Creatinina (mg/dL), Sódio (mmol/L), Potássio (mmol/L), glicemia (mg/dL), CPK (U/L), CK-MB (U/L), amilase (U/L), TGO (U/L), TGP (U/L), Fosfatase alcalina (U/L), Gama GT (U/L), Bilirrubina Total (mg/dL), Bilirrubina Direta (mg/dL), FiO<sub>2</sub> (%), pH (número), PO<sub>2</sub> (mmHg), PCO<sub>2</sub> (mmHg), SatO<sub>2</sub> (%), IMC (número), Tempo de Isquemia Quente (horas), Tempo de Isquemia Fria (horas), MELD (número) e Status (óbito / não óbito). E sorologias: Chagas (IgM e IgG- positivo ou negativo), Anti- HCV (positivo ou negativo), HBs-Ag (positivo ou negativo), Anti-HBs (positivo ou negativo), Anti-HBc (positivo ou negativo), para HIV (positivo ou negativo), para HTLV I/II(positivo ou negativo), para Toxoplasmose (IgM e IgG) (positivo ou negativo), para Citomegalovírus (IgM e IgG) (positivo ou negativo), VDRL(positivo ou negativo).

Os dados obtidos foram transportados para o programa Excel for Windows/2016 para as análises descritivas com confecção de tabelas de frequência, medidas de posição (média, mínima e máxima) e dispersão (desvio-padrão) para os dados do instrumento de caracterização social e clínica, pelo software Statistic 11.0 (NY/USA). Os valores de referência utilizados em indivíduos adultos, estabelecidos pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Foi utilizada como metodologia estatística: a análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas; para comparação de proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário; para comparação de medidas

contínuas entre 2 grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney; a distribuição da sobrevida entre presença ou não da síndrome foi estimada por Kaplan-Meier e a comparação pelo teste de Breslow; para identificar fatores de risco associados à sobrevida e à presença da Síndrome foi utilizada a análise de regressão de Cox univariada e múltipla; o processo de seleção de variáveis empregado foi o stepwise; o nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%.

### **3. RESULTADOS**

O número total de TOF realizados no HC-UNICAMP no período de 2015-2019 foi de 234, porém, o número total de pacientes submetidos ao TOF foi de 215, logo 19 paciente foram submetidos à 2 procedimentos.

Após a realização da análise estatística, foi possível observar que o número de paciente com SPR no HC-UNICAMP foi de 16 no período considerado, o que corresponde a 6,8%.

Não foi identificado nenhum fator de risco com significância estatística para associação com a presença ou não da SPR, logo, não foi possível obter, neste estudo, um possível fator de risco que indicasse uma maior probabilidade de ocorrer a SPR.

Contudo, foi possível identificar, com significância estatística, três variáveis (MELD, Creatinina e Presença de Hepatite C) que foram associadas à maior probabilidade de óbito, quando apresentam valores elevados ou presença de Hepatite C.

Também foi possível identificar quatro fatores associados à sobrevida global, sendo eles a Presença de Hepatite C, Creatinina, Tempo de Isquemia Fria e MELD; logo, quanto maiores os valores destes parâmetros e a presença de Hepatite C confluem para uma menor sobrevida global.

### **4. DISCUSSÃO**

A incidência da SPR não regrediu, mesmo com as grandes melhoras nas técnicas operatórias, equipamentos disponíveis, monitorização e manejo anestésico. Os estudos mais antigos mostram índices de SPR durante o TOF entre 8 e 30%. Já os estudos mais recentes denotam uma grande variedade, com taxas de ocorrência até 50%. Acredita-se que a grande diferença destas taxas de ocorrência é causada principalmente pelas diferenças de definição da SPR, diferentes estratégias de tratamento e técnicas operatórias.

A fisiopatologia da SPR continua sendo complexa e pouco conhecida, mas sabe-se que decorre de múltiplos fatores associados. Dentre estes fatores, temos os seguintes,

causados no momento da reperfusão: substâncias vasoativas, embolia gasosa, hipercalemia, hipocalcemia, hipotermia e acidose metabólica. As graves alterações hemodinâmicas durante a SPR são atribuídas principalmente à resposta cardiovascular devido a liberação de diversas substâncias vasoativas pelo fígado transplantado e pela resposta imunológica do indivíduo recebendo o transplante, logo, fatores que contribuem para SPR são bradicardia, redução da contratilidade cardíaca e diminuição da resistência vascular sistêmica.

Quando retira-se a pinça da veia porta e o fluxo sanguíneo é reestabelecido ao fígado transplantado durante o TOF, várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-alfa, IL-1, IL-2 e IL-8 são liberados pelo fígado transplantado para a circulação sistêmica, desencadeando assim a SPR.

Os fatores de risco; dado extremamente importante para possibilitar a previsão de uma maior probabilidade de ocorrência da SPR e, conseqüentemente, preparar uma estratégia de prevenção ou tratamento; continuam sendo vistos como insuficientes para prever a ocorrência ou não de SPR.

Muitos fatores de riscos vêm sendo estudados e notificados, como idade avançada de doadores, hipotermia súbita pós-reperfusão, necessidade de grande quantidade cálcio intraoperatório, tempo de isquemia prolongado, cirurgia sem shunt portocaval, volume maior de sangue transfundido, cirurgia utilizando a técnica clássica, gravidade da doença hepática, acometimento renal e disfunção de ventrículo direito, porém continuam não sendo totalmente conclusivos. Em consonância com este estudo, também não foi possível identificar nenhum fator de risco para desenvolvimento da SPR, com significância estatística.

Dentre os vários fatores de risco, o tempo prolongado de isquemia fria foi o fator identificado com maior relação à ocorrência de SPR. A lesão causada pela isquemia fria inicia-se com a necrose das células endoteliais dos sinusóides hepáticos, seguida do atraso da apoptose dos hepatócitos. Com isto, ocorre maior ativação de fator nuclear kappa-B, prejudicando a resposta inflamatória e contribuindo com a infiltração de neutrófilos no fígado transplantado. Logo, o tempo prolongado de isquemia fria, está diretamente relacionado com piores prognósticos para o paciente e para o fígado transplantado, sendo o ideal inferior a 6 horas, com sobrevida do enxerto em 3 meses de 92%, caindo para 87% se o tempo for de 11 a 15 horas.

Como a SPR é um fenômeno potencialmente fatal, algumas medidas devem ser tomadas rotineiramente para prevenir a sua ocorrência. Uma dessas medidas é a monitorização constante por gasometria arterial, para detecção e tratamento dos

eletrólitos séricos e equilíbrio ácido-básico, assim como oxigenação e ventilação. Uma complicação comum no TOF é a hipercalemia intraoperatória, a qual é associada diretamente com mortalidade pós-operatória, devendo ser detectada e tratada precocemente. Outra complicação é a hiponatremia pré-operatória, já que é associada a pior prognóstico mesmo se tratada antes da realização do TOF, logo, deve ser evitada a oscilação dos níveis de sódio, especialmente em paciente com hiponatremia grave.

Contudo, com este estudo foi possível identificar fatores que contribuem para a ocorrência de óbito ou não durante o TOF, sendo eles o valor do score MELD elevado, o valor de Creatinina elevada e presença de Hepatite C, possibilitando assim um maior preparo e atenção na assistência de pacientes que possuam estes fatores presentes, seja no adiamento de um procedimento devido à não adequação dos pacientes a estes parâmetros ou reconhecimento de que, caso o procedimento não possa ser adiado, há um maior risco.

Da mesma forma, também foi possível identificar variáveis que contribuíram para redução da sobrevida global dos pacientes submetidos ao TOF, sendo eles a presença de Hepatite C, valor do score MELD elevado, valor de Creatinina elevada e Tempo de Isquemia Fria elevado; sendo notável que, quando um paciente apresentar um valor de score MELD acima de 25, este mesmo paciente terá um risco de óbito 2,4 vezes maior para cada hora acrescida de Tempo de Isquemia Fria, podendo aumentar o risco de óbito em até 17,2%.

## **5. CONCLUSÃO**

Com a realização deste trabalho, pôde ser constatada a importância de ser investigado vários fatores previamente ao TOF, para determinar o seu possível risco e benefício, além de atualizar a incidência de SPR no HC UNICAMP, que no período de 2015-2019 foi de 6,8%.

Infelizmente, nenhum fator de risco para o desenvolvimento de SPR foi possível ser identificado, porém foram identificados quatro fatores que impactaram na sobrevida global após TOF (Presença de Hepatite C, MELD, Tempo de Isquemia Fria e Creatinina) e três fatores que tiveram relação com a ocorrência de óbito após TOF (Presença de Hepatite C, MELD e Creatinina), logo, deve-se ter maior cuidado ao prestar-se assistência à pacientes que tenham esses fatores presentes ou em valores elevados.