








A reperfusão retrógrada combinada com a lavagem do enxerto pode ampliar a aceitabilidade de fígados limítrofes no transplante hepático? Resultados intraoperatórios e precoces de uma coorte prospectiva

Could retrograde reperfusion combined with washout technique broaden the applicability of marginal grafts in liver transplantation? Intra-operative and short-term outcomes of a prospective cohort

OLIVAL CIRILO NETO - TCBC-PE¹ ; LUIZ EDUARDO RAFAEL MOUTINHO² ; PAULO SÉRGIO VIEIRA DE MELO¹ ; LUDMILA RODRIGUES COSTA² ; PRISCYLLA JENNIE MONTEIRO RABÊLO¹ ; AMERICO GUSMÃO AMORIM - ACBC-PE¹ ; CLÁUDIO MOURA LACERDA MELO¹ .

R E S U M O

Introdução: várias técnicas de reperfusão foram desenvolvidas a fim de reduzir o dano da lesão induzida por isquemia-reperfusão. Este estudo objetivou avaliar a reperfusão retrógrada (RR) comparado com a reperfusão anterógrada (AR), com e sem a realização da técnica de lavagem do enxerto (WO). **Métodos:** coorte prospectiva com 94 transplantes ortotópicos de fígado de doador falecido divididos em três grupos: RR com WO (RR+WO), reperfusão anterógrada com WO (AR+WO), e AR sem WO (AR). Este estudo não designou a técnica de reperfusão entre os participantes. O desfecho primário considerou a disfunção precoce do enxerto, e os desfechos secundários incluíram a síndrome pós-reperfusão (SPR), lactato pós-reperfusão, balanço hídrico operatório, e uso de drogas vasoativas durante o ato operatório. **Resultados:** 87 pacientes foram submetidos para consolidação dos dados-29 no RR+WO, 27 no AR+WO, e 31 no AR. A prevalência de enxertos marginais não diferiu entre os grupos (34% vs 22% vs 23%; p=0,49). Disfunção precoce do enxerto ocorreu em uma proporção similar (24% vs 26% vs 19%; p=0,72). RR+WO reduziu o lactato sérico pós-reperfusão (p=0,034) e a incidência de SPR severa (17% vs 33% vs 55%; p=0,051), entretanto a infusão de noradrenalina >0,5mcg/kg/min não foi diferente durante a cirurgia (20,7% vs 29,6% vs 35,5%, p=0,45). **Conclusões:** o desfecho primário não diferiu significativamente entre os grupos; entretanto, o manejo hemodinâmico intra-operatório foi mais seguro no grupo RR+WO. Nós teorizamos que a técnica RR+WO pode reduzir a SPR e beneficiar enxertos marginais no transplante de fígado.

Palavras-chave: Transplante de Fígado. Reperfusão. Ductos Biliares. Seleção do Doador.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o tratamento mais eficaz para a doença hepática terminal. O resultado desse procedimento melhorou significativamente na última década; no entanto, a fase de reperfusão continua sendo seu ponto fraco¹. A lesão de isquemia-reperfusão libera mediadores pró-inflamatórios vasoativos e desloca o volume intravascular para o terceiro espaço². Esse fenômeno pode resultar em eventos hemodinâmicos dramáticos, como hipotensão, bradicardia ou disritmias, e culminar na Síndrome Pós-Reperfusão (SPR)³.

Muitas técnicas de revascularização têm sido descritas para mitigar a SPR no TH e favorecer a sobrevida do enxerto⁴. A literatura atual relata diferentes abordagens, como 1) reperfusão portal inicial, 2) reperfusão inicial da artéria hepática, 3) reperfusão simultânea portal e da artéria hepática e 4) reperfusão

retrógrada da veia cava inferior (VCI).

O desclameamento inicial da veia porta (VP) com reperfusão anterógrada (RA) foi a primeira técnica desenvolvida por Starzl e cols. utilizando cirurgia convencional com derivação venovenosa. Esse método tem sido amplamente utilizado em centros de transplante e baseia-se em preceitos fisiológicos da vascularização hepática⁵. O influxo hepático ocorre, significativamente, através da veia porta, e a liberação precoce desse vaso reduz o edema intestinal. Por essas razões, é razoável supor que a RA com desclameamento inicial da veia porta diminua a duração da isquemia quente e a SPR.

No entanto, a ideia fundamental da reperfusão portal anterógrada pode opor-se a outros mecanismos da SPR ainda pouco difundidos em sua fisiopatologia. O fluxo sanguíneo abrupto pode, paradoxalmente, agravar a perfusão dos órgãos. Esse processo é chamado de 'reperfusão paradoxal' e ocorre em razão da produção

1 - Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Unidade de Transplante de Fígado - Recife - PE - Brasil

2 - Universidade de Pernambuco, Faculdade de Ciência Médicas - Recife - PE - Brasil

de grandes quantidades de radicais livres de oxigênio, que causam inflamação endotelial e oclusão capilar⁶.

A técnica de revascularização retrógrada (RR) foi proposta em 2003, sendo uma técnica de reperfusão que proporciona refluxo de sangue lento e gradual para o enxerto⁷. O sangue pouco oxigenado da VCI atenua a carga pós-reperfusão de radicais livres de oxigênio e reduz os desequilíbrios microcirculatórios e eletrolíticos⁸.

Poucos estudos se propuseram a compreender as técnicas de RR e seus efeitos na hemodinâmica intraoperatória^{6,7,9,10}. A maioria comparou RA sequencial versus simultânea^{11,12}. A técnica de RR tem sido investigada desde então, mas ainda carece de mais dados originais e de uniformização. Portanto, projetamos este estudo para avaliar a RR comparada à RA sequencial, com e sem técnica de lavagem (washout – WO), em termos de estabilidade hemodinâmica intraoperatória, desequilíbrios eletrolíticos e função precoce do enxerto em TH de doador falecido.

PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo de coorte prospectivo acompanhou TH de doadores cadáveres, de dezembro de 2018 a janeiro de 2020, no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Pernambuco, Brasil. Dividimos os pacientes em três grupos: reperfusão retrógrada com técnica de washout (RR+WO), reperfusão anterógrada com técnica de washout (RA+WO) e reperfusão anterógrada sem técnica de washout (RA).

O desenho deste estudo não atribuiu a técnica de reperfusão entre os pacientes. Em vez disso, o cirurgião de transplante definiu a técnica empregada, com base em sua experiência técnica e julgamento clínico. A equipe desta investigação registrou, prospectivamente, dados pré-definidos até o sétimo dia pós-transplante. O desfecho primário foi a disfunção precoce do enxerto e os desfechos secundários incluíram síndrome pós-reperfusão, lactato pós-reperfusão, equilíbrio hídrico da cirurgia e dose de drogas vasoativas durante a cirurgia.

Incluímos pacientes adultos com doença hepática terminal. Excluímos pacientes com insuficiência hepática fulminante, transplante combinado ou enxerto dividido (split). Nenhum outro critério foi aplicado para excluir qualquer participante. Comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus), trombose de VP

e MELD-Na foram considerados fatores de risco para o receptor.

Realizamos a hepatectomia convencional, com interrupção tanto do fluxo portal quanto da veia cava; ou a abordagem piggyback, com oclusão apenas do fluxo portal, de acordo com a preferência do cirurgião. O bypass venovenoso não foi usado na técnica convencional. A reperfusão retrógrada modificada foi realizada por anastomoses supra e infra-hepáticas da VCI e, assim que concluída, desclampeadas. Durante a anastomose da VCI infra-hepática, foi realizada a técnica de washout pela infusão de 1.000 ml de solução salina a 0,9 % pela VP. Após a reperfusão retrógrada, 100 ml de sangue foram liberados através da VP para a cavidade. Em seguida, a anastomose da VP foi realizada e logo, desclampeada. Subsequentemente a anastomose da artéria hepática foi realizada. A reperfusão anterógrada seguia as seguintes etapas: hepatectomia convencional (ou piggyback); anastomoses supra (e infra-hepáticas) da VCI; anastomose da VP; desclameamento portal e da VCI supra (e infra-hepática); anastomose e desclameamento da artéria hepática. O washout na reperfusão anterógrada foi realizado da mesma forma que na reperfusão retrógrada e a liberação de sangue foi feita ao longo da VCI infra-hepática após o desclameamento da VP⁷.

A isquemia quente foi definida como o intervalo desde a retirada do enxerto hepático do armazenamento refrigerado até o estabelecimento de sua reperfusão, seja pelas veias hepáticas ou pela veia porta. A isquemia portal foi definida como o intervalo desde a remoção do armazenamento refrigerado até o desclameamento da veia porta.

Utilizamos a solução de Histidina-Triptofano-Cetoglutarato (HTK) a 4° C para preservação do enxerto.

O doador falecido foi definido como doador de fígado com critério expandido – enxerto marginal – com pelo menos um dos seguintes critérios: idade superior a 60 anos; tempo de internação na UTI superior a quatro dias; bilirrubina superior a 2,0 mg/dl, TGO superior a 170 U/l, TGP superior a 140 U/l, sódio sérico acima de 155 mEq/l; macroesteatose acima de 30%; e necessidade de drogas vasopressoras (uso de dose > 10 µg/kg/min de dopamina ou > 0,5 µg/kg/min de noradrenalina).

O resultado hemodinâmico foi avaliado em três domínios: síndrome de isquemia-reperfusão, hemodinâmica

microvascular e hemodinâmica macrovascular. SPR leve foi definida como uma variação da pressão arterial média ou da frequência cardíaca menor do que 30% do valor basal que durou menos de 5 minutos e que respondeu a uma dose intravenosa em bolus de cloreto de cálcio (1 g) ou epinefrina (≤ 100 mcg). SPR severa foi definida pela queda da pressão arterial média ou pelo aumento da frequência cardíaca superior a 30% da linha de base, assistolia ou arritmias hemodinamicamente significativas, ou a necessidade de iniciar a infusão de vasopressores com manutenção durante todo o período intra-operatório. Consideramos SPR ausente quando nenhuma dessas alterações foi observada². Colhemos duas gasometrias arteriais subsequentes (pH, pCO₂, lactato e potássio) para avaliar a disfunção microvascular: a primeira, 30 minutos antes da reperfusão, e a segunda, 30 minutos após. Por fim, na macro-hemodinâmica, avaliamos a manutenção de amins vasoativas ao final da cirurgia e o balanço hídrico durante a cirurgia.

A disfunção precoce do enxerto (DPE) foi definida em pelo menos dois dos seguintes critérios durante os primeiros sete dias: TGP acima de 2.000 U/l, bilirrubina acima de 10 mg/dl ou INR acima de 2,0. O não funcionamento primário (NFP) foi definido como a DPE associada a retransplante ou morte após excluído trombose da artéria hepática.

A análise estatística dos dados foi feita no programa SPSS® Statistics 13.0 (IBM® Inc.). Os dados foram apresentados como frequência absoluta e frequência relativa, mediana e intervalo interquartil. Todos os testes inferenciais realizados foram bicaudais. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da instituição local

(Parecer 21092619.1.0000.5201), seguindo os princípios do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

No período estudado, 87 pacientes foram submetidos à análise final, sendo 29 do grupo RR+WO, 27 do grupo RA+WO e 31 do grupo RA. Sete pacientes foram excluídos, quatro porque não foram submetidos à técnica de washout combinada com RR e três por falta de dados pós-operatórios.

Resumimos as características fundamentais do receptor e doador na Tabela 1. Na população estudada, prevaleceu o gênero masculino, na quinta década de vida, com cirrose relacionada ao álcool. Os fatores de risco do receptor foram semelhantes e a prevalência de enxertos marginais não diferiu entre RR+WO, RA+WO e RA (34% vs. 22% vs. 23%; p=0,49). O TH convencional sem derivação venovenosa foi realizado em 90% dos pacientes submetidos à RR+WO. Duração da cirurgia, isquemia fria, isquemia portal e isquemia quente foram significativamente menores no grupo RR+WO. Os resultados intraoperatórios não mostraram diferença na produção de bile, PAM ao final da cirurgia, temperatura, cristaloídes e reposição de hemoderivados. Não houve diferença estatística entre o uso de doses elevadas de droga vasoativa durante a cirurgia entre os grupos (20.7% vs. 29.6% vs 35.5%; p=0,45). A incidência de NFP não apresentou diferença estatística entre os grupos (17% vs. 11% vs. 10%; p=0,66). A DPE foi semelhante entre os grupos (24% vs. 26% vs. 19%; p=0,72).

A técnica RR+WO minimizou a prevalência de SPR severa em comparação com RA+WO e RA (17% vs. 33% vs. 55%; p=0,051). (Figura 1).

Tabela 1 - Características da população do estudo e resultados iniciais.

Variáveis*	RR + WO		RA + WO		RA	p-value**	
n	29		27		31		
Sexo							
Masculino	21	72%	19	70%	21	68%	
Feminino	8	28%	8	30%	10	32%	
Idade (anos)	56	(43-60)	58	(40,5-62,5)	53	(33,5-63)	0,645***
IMC*	25,5	(23,6-27,3)	24,7	(23,7-26,8)	24	(21,3-27,1)	0,382***
Causa do TH							
Álcool	12	41,4%	6	22,2%	8	25,8%	

Variáveis*	RR + WO		RA + WO		RA	p-value**	
VHC	2	6,9%	5	18,5%	4	12,9%	
NASH	1	3,4%	1	3,7%	4	12,9%	
Cirrose criptogênica	2	6,9%	5	18,5%	4	12,9%	
Hepatite autoimune	3	10,3%	2	7,4%	2	6,5%	
Esquitossomose	3	10,3%	0	0,0%	0	0,0%	
Colangite esclerosante primária	2	6,9%	0	0,0%	4	12,9%	
Outros	4	13,8%	8	29,6%	5	16,1%	
Fatores de risco							
DM	5	17%	5	19%	4	13%	0,874
HAS	5	17%	9	33%	6	19%	0,314
Trombose VP	1	3%	2	7%	5	16%	0,235
MELD-Na*	19	(17-24)	21.5	(18-25)	21	(15-26)	0,680***
Enxerto de doador							
Padrão	18	62%	20	74%	24	77%	
Marginal	10	34%	6	22%	7	23%	0,485
Técnica cirúrgica							
Convencional sem DVV	26	90%	12	44%	19	61%	
Piggyback	3	10%	15	56%	12	39%	0,001
Duração* (minutos)							
Cirurgia	305	(280-355)	360	(325-413)	345	318-388)	0,027***
Isquemia fria	376	(295-477)	463	(377-543)	404	(354-538)	0,049***
Isquemia portal	33	(29-36)	39	(35-43)	35	(31,5-44)	0,013***
Isquemia quente	20	(18-23)	39	(35-43)	35	(31,5-44)	<0,001***
Produção de bile	26	90%	26	96%	25	81%	0,198
PAM (mmHg)	70,5	(65-73)	70	(65-75)	71	(64-80)	0,775***
Norepinefrina							
> 0,5mcg/kg/min	6	20,7%	8	29,6%	11	35,5%	0,446
Temperatura (°C)	36.2	(35,7-36,9)	35,9	(35,4-36,6)	36	(35,0-36,6)	0,233***
Equilíbrio de fluidos							
Concentrado de hemácias (unidade)	2	(0-5)	2	(0-3)	2	(0,5-3)	0,396***
Plasma (unidade)	0	(0-2)	0	(0-0,5)	0	(0-0)	0,069***
Cristalóide (ml)	5.000	(4.000-7.000)	5.000	(4.250-5.950)	4.875	(4.000-5, 675)	0,753***
Função precoce do enxerto							
NFP	5	17%	3	11%	3	10%	0,659
DPE	7	24%	7	26%	6	19%	0,721

Características da população do estudo e desfechos iniciais. Características descritivas dos pacientes submetidos a transplante de fígado divididas por técnica de reperfusão. Dados intraoperatórios e desfechos precoces também foram relatados. Alguns fatores confundidores, como enxerto marginal e técnica cirúrgica, podem revelar uma alocação amostral desequilibrada. A duração da cirurgia e a isquemia quente foram significativamente menores na estratégia RR+WO. Não houve diferença significativa na função do enxerto entre as estratégias de reperfusão. RR: reperfusão retrógrada; WO: lavagem do enxerto; RA: reperfusão anterógrada; TH: transplante hepático; VHC: vírus da hepatite C; NASH: esteato-hepatite não alcoólica; DM: diabetes mellitus; PV: veia porta; DVV: derivação venovenosa; PAM: pressão arterial média; NFP: não funcionamento primário; DPE: disfunção precoce do enxerto; SPR: síndrome pós-reperfusão. *Variáveis apresentadas como frequência absoluta + relativa OU mediana + (amplitude interquartil). **Teste qui-quadrado (ou teste exato de Fisher). ***Teste de Kruskal-Wallis.

As gasometrias arteriais intraoperatórias antes e após a perfusão do enxerto mostraram: 1) aumento da acidez pós-perfusão na RA+WO ($p=0,004$) e na RA ($p=0,026$) e hipercapnia na RA+WO ($p\leq 0,001$) e na RA ($p\leq 0,001$); 2) menor lactato sérico pós-perfusão na RR+WO ($p=0,034$); 3) redução da calemia na RR+WO ($p=0,020$) e na

RA+WO ($p=0,001$) (Figura 2). A acidez pós-perfusão não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,288$). O lactato sérico pré-perfusão não diferiu entre os grupos ($p=0,219$). Não houve redução estatística do potássio sérico na gasometria antes e após a perfusão do enxerto no grupo RA ($p=0,085$).

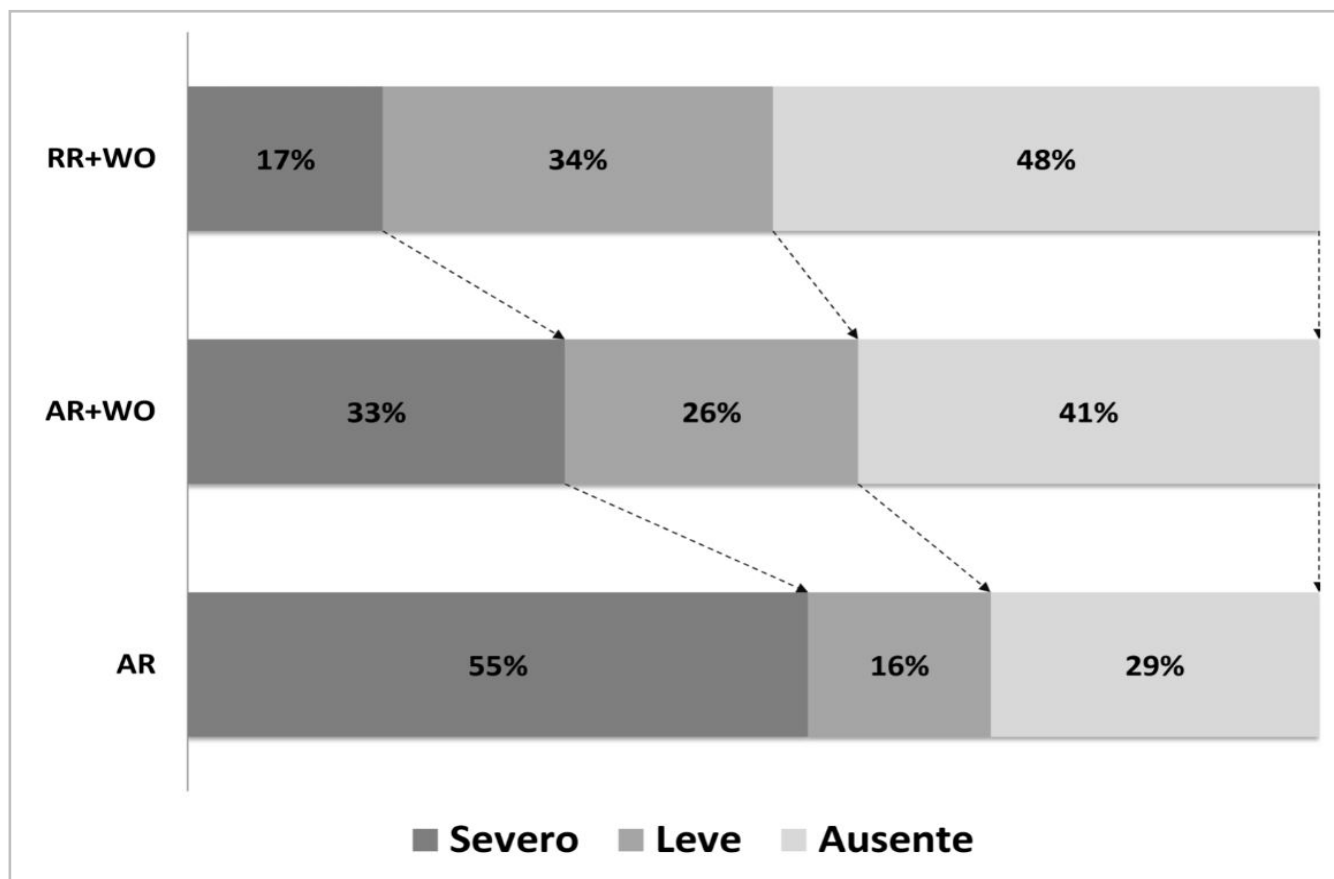


Figura 1. Síndrome pós-reperusão. Associação entre o grau SPR no TH de doador falecido e a técnica de perfusão. A gravidade da SPR aumentou entre os grupos. A SPR foi pior no RA e melhor no RR+WO ($p=0,051$). Teste qui-quadrado. SPR: síndrome pós-reperusão; RR: perfusão retrógrada; WO: lavagem do enxerto; RA: perfusão anterógrada; TH: transplante hepático. Associação entre o grau SPR no TH de doador falecido e a técnica de perfusão. A gravidade da SPR aumentou entre os grupos. A SPR foi pior no RA e melhor no RR+WO ($p=0,051$). Teste qui-quadrado. SPR: síndrome pós-reperusão; RR: perfusão retrógrada; WO: lavagem do enxerto; RA: perfusão anterógrada; TH: transplante hepático.

O método estatístico não mostrou diferença significativa nas enzimas hepáticas e INR pós-transplante. Ambos os parâmetros convergiram no sétimo dia pós-transplante. O nível sérico de bilirrubina no grupo RR+WO aumentou (Figura 3).

DISCUSSÃO

Os dados deste estudo associam a RR à menor incidência de SPR. A SPR é uma condição crítica

e pode acometer até 32% dos pacientes submetidos a TH³. Heidenhain e cols. relataram 3,6% de SPR após RR e, assim como outros autores, argumentaram que a RR poderia reduzir a instabilidade hemodinâmica após a perfusão do enxerto no TH⁹.

No entanto, não existe consenso definitivo sobre a capacidade de a RR resultar em melhor função do enxerto e melhor sobrevida do receptor. Desde a primeira grande série de casos de RR em 2003, esta técnica demonstrou redução das transaminases

hepáticas no início do pós-transplante^{7,10}. Apenas um estudo prospectivo randomizou 131 THs entre RR versus RA simultânea portal e da artéria hepática a fim de testar a hipótese de que a RR poderia reduzir a lesão de isquemia-reperfusão no enxerto hepático.

Esse estudo não observou NFP do enxerto hepático submetido a RR comparado a 7,7% no outro grupo. As transaminases convergiram em ambos os grupos por volta do quinto dia pós-transplante, conforme observado neste estudo⁹.

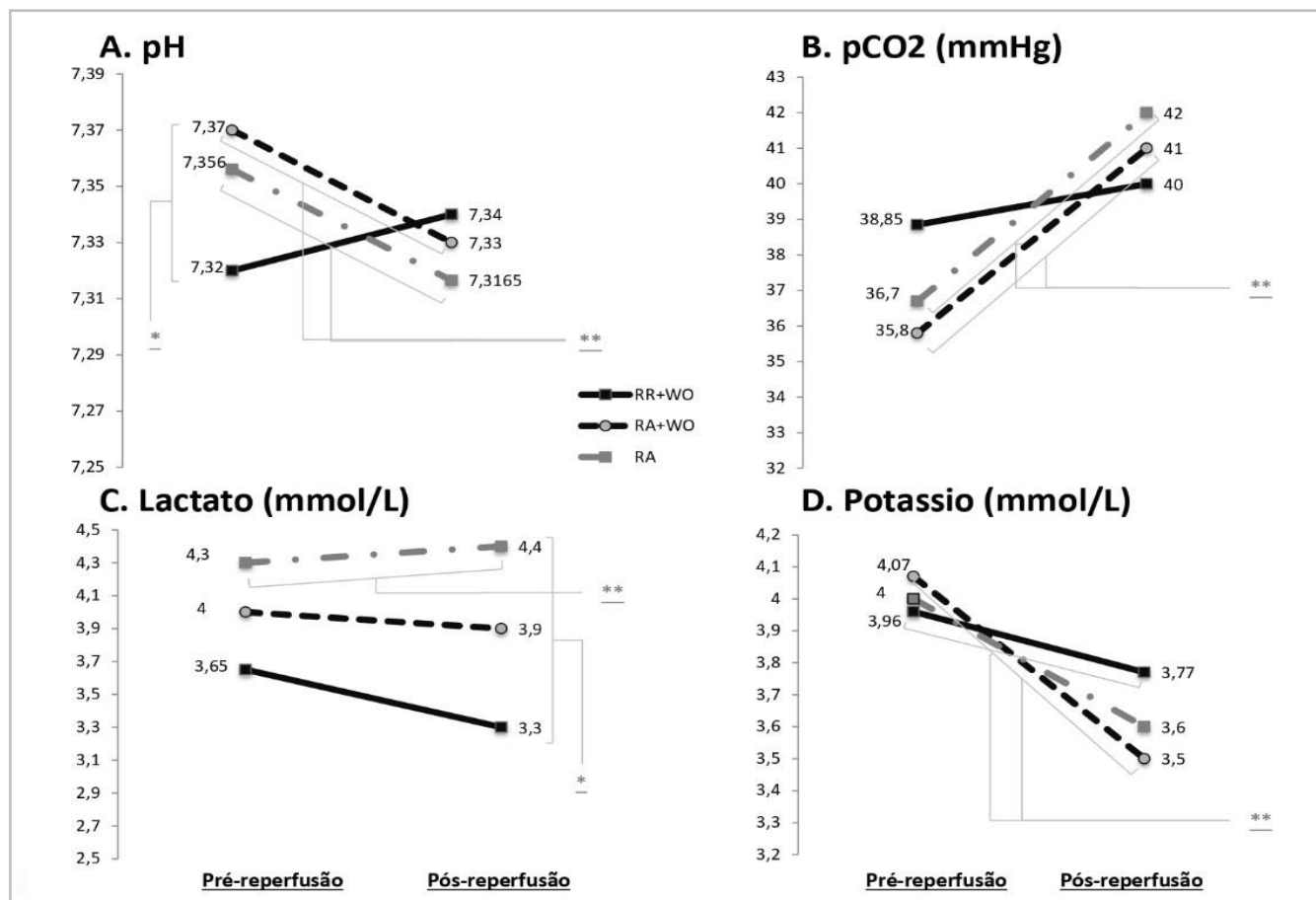


Figura 2. Estabilidade intraoperatória. Avaliação metabólica do receptor de transplante de fígado pré e pós-reperfusão. Duas gasometrias arteriais subsequentes (30 minutos antes da reperfusão e 30 minutos após a reperfusão) foram realizadas e comparadas entre as três estratégias de reperfusão. A. mostra um aumento da acidemia pós-reperfusão nos grupos AR+WO ($p=0,004$) e AR ($p=0,026$) e uma acidose basal pré-reperfusão no grupo RR+WO ($p=0,049$). B. apresenta um aumento da hipercapnia pós-reperfusão nos grupos AR+WO ($p<0,001$) e AR ($p<0,001$). C. O grupo RR+WO apresenta menor lactato sérico pós-reperfusão ($p=0,034$). D. apresenta redução da calemia nos grupos RR+WO ($p=0,020$) e AR+WO ($p=0,001$) que não foi observada no grupo AR ($p=0,085$). RR: reperfusão retrógrada; WO: lavagem do enxerto; RA: reperfusão anterógrada; Variáveis apresentadas por média. *Testes de Kruskal-Wallis que foram significativamente diferentes. **Testes de Wilcoxon que foram significativamente diferentes.

Nosso estudo não observou diferenças na função precoce do enxerto entre os grupos. Atribuímos este achado à amostra desbalanceada submetida a diferentes técnicas de reperfusão. Um cirurgião hepático sênior optava pela técnica de reperfusão. As técnicas de RR e WO foram utilizadas em enxertos e doadores qualitativamente inferiores, o que explica quantitativamente a prevalência de enxertos marginais no grupo RR+WO (34%) - sem diferença estatística entretanto. O desenho do estudo limita a análise

comparativa desta pesquisa; no entanto, destaca o papel de RR+WO em contextos de enxertos não ideais: em nossa amostra, RR apresentou resultados semelhantes em comparação com RA, apesar do enxerto inferior.

No entanto, os benefícios aos hepatócitos ocorrem em detrimento dos ductos biliares. As lesões biliares do tipo isquemia foram maiores no grupo submetido à RR no estudo de Heidenhain e cols.⁹. Isto parece estar relacionado à predominância arterial da perfusão do epitélio biliar, desvalorizada na técnica de

RR. A bilirrubina total aumentou no grupo RR+WO. Não investigamos complicações biliares cumulativas no

longo prazo, mas atribuímos o aumento da bilirrubina total ao efeito prejudicial da RR no trato biliar.

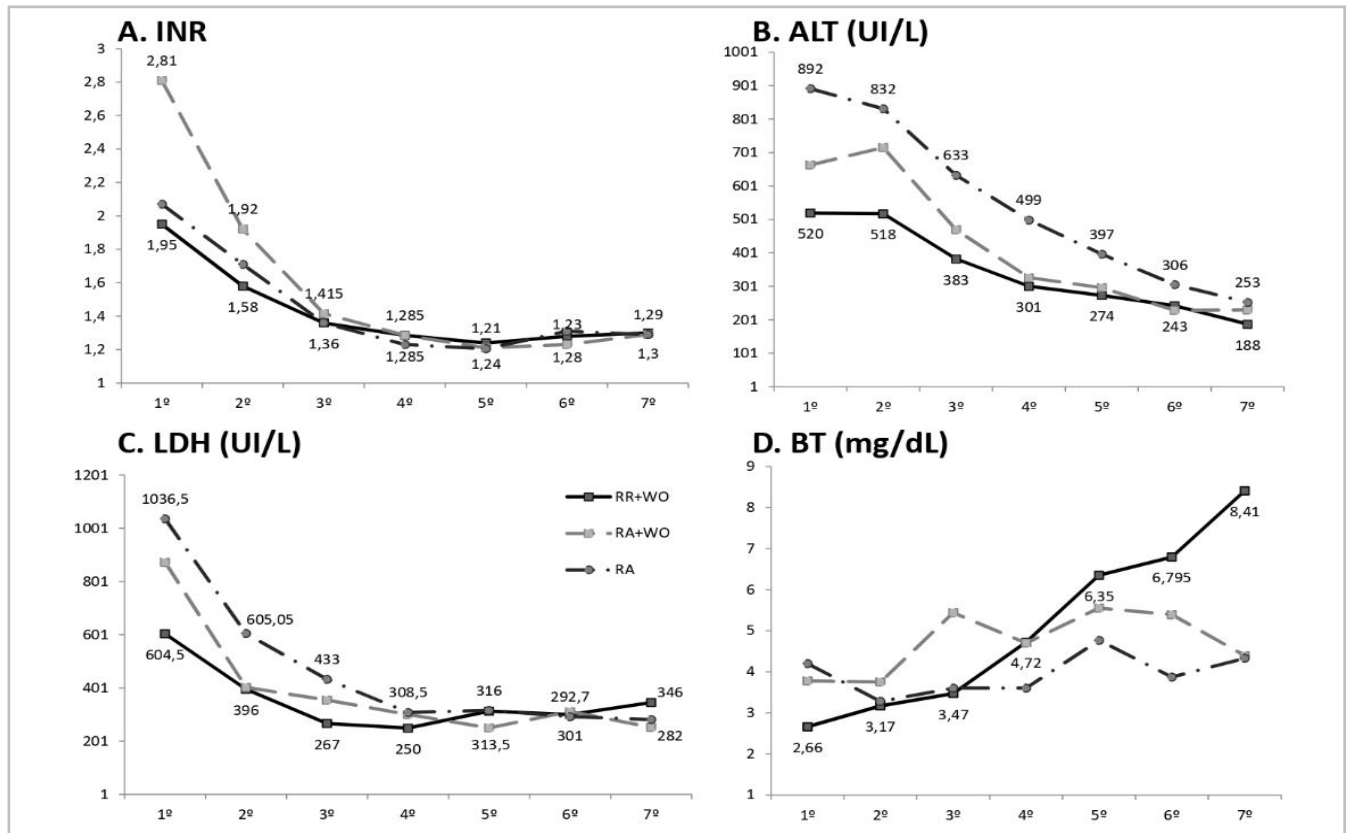


Figura 3. Função precoce do enxerto. Função hepática pós-transplante. As enzimas hepáticas pós-transplante e o INR foram discretamente menores no grupo RR+WO, seguido pelo grupo AR+WO e, por último, pelo grupo AR que apresentou maiores proporções dessas variáveis. Nenhuma diferença significativa foi demonstrada pelo método estatístico. Ambos os parâmetros convergiram no sétimo dia pós-transplante entre as técnicas de reperusão analisadas neste estudo. RR: reperusão retrógrada; WO: lavagem do enxerto; RA: reperusão anterógrada; INR: razão normalizada internacional; ALT: alanina transaminase; LDH: lactato desidrogenase; BT: bilirrubina total; O teste de Kruskal-Wallis não demonstrou diferença estatística (p-valor >0,05).

O manejo intraoperatório do TH é complexo e expõe o paciente a alterações hemodinâmicas e bioquímicas. Essas alterações representam uma causa significativa de parada cardíaca e possivelmente pode ser evitada pela RR. Em muitas investigações, a RR foi associada a um melhor perfil hemodinâmico pós-reperusão e a melhores resultados no curto prazo^{7,9,10,13}. Fukuwasa e cols. analisaram retrospectivamente 313 TH com RR versus 165 TH com RA e observaram uma redução estatisticamente significativa de parada cardíaca pelo método de pareamento por escore de propensão (0,6% versus 4,9%, respectivamente)¹³.

A técnica WO é outra forma de melhorar a hemodinâmica pós-reperusão. A calemia foi reduzida nos grupos RR+WO e RA+WO, o que não foi observado no grupo RA. Esse fato parece estar associado à lavagem

no enxerto antes da revascularização. No entanto, a solução HTK tem uma concentração de potássio relativamente baixa em comparação com outras soluções conservantes empregadas no transplante. A disseminação sistêmica de citocinas e eicosanóides também pode ser minimizada por esta técnica¹⁴.

Atécnicaconvencionalsemderivaçãovenovenosa com RA é realizada neste centro de transplantes de modo padronizado. A duração da cirurgia foi menor no RR+WO. Não justificamos esse achado devido apenas à técnica cirúrgica. Outros fatores não hipotetizados por este estudo poderiam explicá-la, como reconstrução biliar, técnica de hepatectomia (convencional vs. piggyback), trombose de veia porta, obesidade e coagulopatia pós-reperusão. De fato, a aplicabilidade da RR foi viável e não prejudicou o desempenho cirúrgico nesse grupo de transplante.

Presume-se que os resultados deste estudo não devem variar dependendo da técnica cirúrgica (convencional sem bypass venovenoso ou piggyback). Um estudo anterior neste centro mostrou resultados equivalentes entre as duas técnicas cirúrgicas, ambas sendo realizadas desde então, sem diferenças na morbimortalidade geral¹⁵.

Conseguimos realizar RR sem atrasar a reperfusão portal. Segundo as definições deste trabalho, o tempo de isquemia quente e o tempo de isquemia portal são diferentes. No entanto, ambos são iguais ao executar a RA sequencial. O tempo de isquemia quente é inerentemente reduzido quando a RR é realizada; todavia, o tempo de isquemia portal, que poderia estar comprometido, também foi reduzido.

Os critérios de alocação da técnica de reperfusão impõem importantes limitações ao estudo. Esta análise observou diferentes técnicas de reperfusão aplicadas por uma equipe específica de cirurgiões de

transplante e não as atribuiu aleatoriamente. Portanto, a implicação desses resultados deve ser tomada com o devido mérito da metodologia. O pequeno número de pacientes também implica limitações; no entanto, a amostra é adequada para a literatura no que se refere ao transplante hepático.

CONCLUSÃO

A técnica de RR+WO combina mecanismos fisiopatológicos que podem reduzir o impacto da lesão de isquemia-reperfusão no TH. O desfecho primário não foi diferente entre RR+WO, RA+WO e RA. Os resultados secundários mostraram que o manejo hemodinâmico intraoperatório foi mais seguro com RR+WO. Este estudo observacional ressalta o papel da RR+WO para enxertos marginais no TH. No entanto, lesões isquêmicas biliares podem limitar sua viabilidade. Novos estudos randomizados devem abordar essas hipóteses.

ABSTRACT

Introduction: many revascularization techniques were designed to reduce the imbalance of ischemia-reperfusion injury. This study's objective is to evaluate retrograde reperfusion (RR) compared to sequential anterograde reperfusion (AR), with and without the washout technique (WO). **Method:** this prospective cohort study collected data from 94 deceased donor orthotopic liver transplants and divided it into three groups: RR with WO (RR+WO), AP with WO (AR+WO), and AP without WO (AR). This study did not assign the reperfusion technique to the participants. The primary outcome considered the early graft dysfunction, and secondary outcomes included post-reperfusion syndrome (PRS), post-reperfusion lactate, surgery fluid balance, and vasoactive drug dose during the surgery. **Results:** 87 patients were submitted to the final analysis—29 in the RR+WO group, 27 in the AR+WO group, and 31 in the AR group. Marginal grafts prevalence was not significantly different between the groups (34% vs. 22% vs. 23%; $p=0.49$) and early graft dysfunction occurred at the same rate (24% vs. 26% vs. 19%; $p=0.72$). RR+WO reduced serum post-reperfusion lactate ($p=0.034$) and the incidence of significant PRS (17% vs. 33% vs. 55%; $p=0.051$), but norepinephrine dosing $>0.5\text{mcg/kg/min}$ were not different during the surgery (20,7% vs. 29,6% vs. 35,5%, $p=0.45$). **Conclusions:** primary outcome was not significantly different between the groups; however, intraoperative hemodynamic management was safer using the RR+WO technique. We theorized that the RR+WO technique could reduce the incidence of PRS and benefit marginal graft survival following diseased donor orthotopic liver transplantation.

Keywords: Liver Transplantation. Reperfusion Injury. Bile Ducts. Donor Selection.

REFERÊNCIAS

1. Czigany Z, Scherer MN, Pratschke J, et al. Technical aspects of orthotopic liver transplantation—a survey-based study within the eurotransplant, swisstransplant, scandiatransplant, and british transplantation society networks. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(3):529-37. doi:10.1007/s11605-018-3915-6.
2. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(4):504-8. doi:10.1002/lt.21381.
3. Sahmeddini MA, Tehran SG, Khosravi MB, et al. Risk factors of the post-reperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a clinical observational study. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):89. doi:10.1186/s12871-022-01635-3.
4. Yao Y, Wu P, Guo T. Identifying the superior reperfusion technique in liver transplantation: a

- network meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:9034263. doi:10.1155/2019/9034263.
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Thiel DHV, et al. Evolution of Liver Transplantation. *Hepatology*. 1982;2(5):614S-636S. doi: 10.1002/hep.1840020516.
 6. Daniela K, Michael Z, Florian I, et al. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18(6):638-41. doi:10.1111/j.1399-0012.2004.00231.x.
 7. Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B, Schaffellner S, Stadlbauer V, Tscheliessnigg KH. A single-center experience with retrograde reperfusion in liver transplantation. *Transpl Int*. 2003;16(10):730-5. doi:10.1007/s00147-003-0621-3.
 8. Cheng Y, Lan H, Chen Y, Jiang Y, Chen Y. Protective effect of retrograde reperfusion against hepatic autophagy impairment in rat liver transplantation. *Transplant Proc*. 2021;53(1):443-9. doi:10.1016/j.transproceed.2020.10.010.
 9. Heidenhain C, Heise M, Jonas S, et al. Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk of initial nonfunction but increases the risk of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation--a randomized clinical trial. *Transpl Int*. 2006;19(9):738-48. doi:10.1111/j.1432-2277.2006.00347.x.
 10. Yang C, Huang L, Li X, Zhu J, Leng X. Effects of retrograde reperfusion on the intraoperative internal environment and hemodynamics in classic orthotopic liver transplantation. *BMC Surg*. 2018;18(1):115. doi:10.1186/s12893-018-0441-0.
 11. Wang JZ, Liu Y, Wang JL, et al. Sequential vs simultaneous revascularization in patients undergoing liver transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):7036-46. doi:10.3748/wjg.v21.i22.7036.
 12. Eichelmann AK, Vogel T, Fuchs AK, et al. Short- and long-term outcomes of different reperfusion sequences in liver transplantation. *Ann Transplant*. 2021;26:e926847. doi:10.12659/AOT.926847.
 13. Fukazawa K, Nishida S, Hibi T, Pretto EA. Crystalloid flush with backward unclamping may decrease post-reperfusion cardiac arrest and improve short-term graft function when compared to portal blood flush with forward unclamping during liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(4):492-502. doi: 10.1111/ctr.12130.
 14. Zhang L, Xue FS, Tian M, Zhu ZJ. Elevated effluent potassium concentrations predict the development of postreperfusion hyperkalemia in deceased liver transplantation: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2022;22(1):161. doi:10.1186/s12871-022-01699-1.
 15. Miranda LEC, de Melo PSV, Sabat BD, et al. Orthotopic liver transplantation without venovenous bypass: 125 cases from a single center. *Transplant Proc*. 2012;44(8):2416-22. doi:10.1016/j.transproceed.2012.07.038.

Recebido em: 22/10/2022

Aceito para publicação em: 06/04/2023

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Luiz Eduardo Rafael Moutinho

E-mail: luiz.moutinho@upe.br

