

O TRANSPLANTE DE FÍGADO E A LESÃO POR ISQUEMIA E REPERFUSÃO HEPÁTICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

DANIELLE APARECIDA MARINO DA SILVA, PEDRO VIRGÍLIO DE BELLIS

CENTRO UNIVERSITÁRIO, FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS, NÚCLEO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE, CURSO DE BIOMEDICINA

RESUMO

Discute os principais aspectos da lesão hepática causada pela falta de aporte sanguíneo no órgão em casos de transplante de fígado. Tal evento denomina-se trauma por isquemia-reperfusão, sendo objeto de estudo de diversos pesquisadores na busca de preveni-lo ou diminuí-lo, tornando menor o risco de óbito para estes pacientes. A oclusão completa ou parcial do fluxo sanguíneo na veia porta e artéria hepática gera danos ao parênquima celular e disfunção orgânica. A lesão provocada pela isquemia é diretamente proporcional ao tempo de oclusão, no entanto o restabelecimento do fluxo sanguíneo, conhecido como reperfusão, é o responsável pelo agravamento das mesmas. A análise baseou-se na revisão bibliográfica de diversos artigos científicos e livros com a finalidade de descrever os principais mecanismos celulares envolvidos no trauma por isquemia-reperfusão, servindo de objeto de estudo para Biomédicos e demais profissionais da área da saúde.

Palavras-chave: Transplante hepático. Lesão hepática por isquemia-reperfusão. Isquemia hepática aguda.

ABSTRACT

SILVA, Danielle Aparecida Marino. Liver Transplantation and Lesion by Hepatic Ischemia-Reperfusion: A Literature Review. 2013. 38 f. Thesis – Faculdades Metropolitanas Unidas, Núcleo de Ciências Biológicas e da Saúde, Faculdade de Biomedicina, São Paulo, 2013.

Discusses the main aspects of liver injury caused by lack of blood supply in liver transplantation cases. This event called ischemia-reperfusion injury, being studied by many researchers in the quest to prevent or decrease the risk of death for these patients. The partial or complete occlusion of blood flow in the portal vein and hepatic artery generates damage to parenchymal cell, dysfunction and injury caused by ischemia. Damage is directly proportional to the time of occlusion; however the re-establishment of blood flow, known as reperfusion is responsible for the worsening. Analysis was based on literature review of several scientific articles and books, in order to describe the main cellular mechanisms involved in ischemia-reperfusion injury, serving as an object of study for Biomedical and other health professionals.

Keywords: Liver transplantation. Liver injury caused by ischemia-reperfusion. Acute liver ischemia.

1 INTRODUÇÃO

A condição denominada “isquemia” consiste na interrupção do suprimento sanguíneo para uma determinada região do organismo durante certo intervalo de tempo, gerando deficiência de oxigênio e nutrientes para o órgão isquemiado (PINHEIRO *et al.*, 1999).

Tal procedimento apresenta papel fundamental em muitas situações clínicas cirúrgicas do fígado, tais como manejos de traumas hepáticos, cirurgias hepáticas e transplante (JAVE *et al.*, 2008).

Nestes procedimentos a oclusão da tríade portal do fígado, torna-se necessária com o objetivo de minimizar os riscos de sangramentos de variáveis intensidades, evitando a exanguinação durante o procedimento cirúrgico. No entanto a obstrução destes vasos induz a diversas intensidades de dano hepatocelular (JAVE *et al.*, 2008).

Recentemente comprovou-se que o dano tecidual não é limitado apenas ao procedimento de isquemia, ampliando-se ou até mesmo agravando-se, com a reperfusão. Parks e Granger demonstraram experimentalmente que três horas de isquemia seguidas por uma hora de reperfusão, provocavam maior lesão à mucosa intestinal do que quatro horas de isquemia. Além disso, Korthuis *et al.* também demonstraram em seus estudos, que a reperfusão anóxica em tecidos submetidos à isquemia, resulta em menores danos. Sendo assim a lesão de reperfusão (ou lesão por isquemia-reperfusão) é definida como o dano atribuído a determinado tecido pelo restabelecimento do fluxo sanguíneo, após um período de isquemia (PARKS; GRANGER, 1986, KORTHUIS; SMITH; CARDEN, 1986).

Além dos eventos que culminam para lesão direta dos tecidos, iniciam-se com a isquemia diversos fenômenos capazes de ampliarem o dano tecidual após a reperfusão. O processo de degradação dos estoques de ATP durante a isquemia promove um aumento na quantidade intracelular de hipoxantinas. Simultaneamente durante a isquemia ocorre conversão de xantina desidrogenase (XD), enzima responsável por metabolizar hipoxantina através da oxidação do dinucleotídeo fosfato de nicotinamida (NADP), em xantina-oxidase (XO). Tal processo pode ocorrer de maneira irreversível, pela ação de proteases ativadas pelo cálcio, ou de maneira reversível, pela oxidação dos grupos sulfidrila. A xantina-oxidase necessita de oxigênio para a hipoxantina ser metabolizada e, no momento em que este é fornecido através da reperfusão, formam-se subprodutos denominados radicais livres do oxigênio (RLO), oxidantes responsáveis por promoverem intensa lesão tecidual (GRISHAN *et al.*, 1986, PARKS; GRANGER, 1986).

Nos transplantes hepáticos a lesão por isquemia-reperfusão constitui-se de um fenômeno inevitável, e a reperfusão deste órgão resulta em dois principais efeitos: perda da viabilidade endotelial dos sinusóides e ativação de neutrófilos e células de Kupffer (MIRANDA *et al.*, 2004).

No primeiro caso, a perda da viabilidade endotelial promove distúrbio da microcirculação e adesão de plaquetas e leucócitos, diminuindo o fluxo sanguíneo e amplificando o processo de isquemia. A vasoconstrição, resultante do desequilíbrio entre o efeito das endotelinas e do óxido nítrico agravará o distúrbio da microcirculação. No segundo, a ativação de leucócitos e células de Kupffer promove liberação de óxido nítrico, radicais livres de oxigênio, e outros mediadores pró-inflamatórios aumentando a gravidade da lesão (MIRANDA *et al.*, 2004).

2 OBJETIVO

Tendo em vista as situações listadas acima, é objetivo deste estudo abordar os principais acontecimentos da lesão por isquemia-reperfusão hepática em casos de transplante de fígado, de modo a esclarecer os mecanismos celulares envolvidos nas mesmas oferecendo uma maior base para os profissionais da área da saúde a respeito do tema.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Anatomia Hepática

O fígado é um órgão volumoso, localizado à direita e inferiormente ao diafragma. Embora uma pequena parte ocupe a porção esquerda da cavidade abdominal. Anatomicamente é dividido em duas importantes regiões: lobos direito e esquerdo. Sendo que na porção inferior do lobo direito, encontram-se mais dois pequenos lobos: caudado e quadrado (SPENCE, 1991, DANGELO; FATTINI, 2007).

Os lobos direito e esquerdo do fígado encontram-se separados através de uma prega de peritônio, denominada ligamento falciforme, cuja função é ancorar o órgão à parede abdominal anterior. Na porção livre do ligamento falciforme é encontrado um cordão fibroso denominado ligamento redondo, que representa a porção remanescente da veia umbilical do feto, que no período intra-uterino tem como função o transporte de sangue da placenta para o fígado. Após o nascimento estende-se do umbigo até a face inferior do fígado (SPENCE, 1991).

O ligamento falciforme é continuado pelo ligamento coronário na face superior do fígado, sendo este uma dobra de peritônio parietal responsável por ancorar o órgão na região inferior do diafragma. Este ligamento constitui-se de folhetos anterior e posterior que se unem em suas faces laterais através dos ligamentos triangulares direito e esquerdo. Uma região denominada área nua do fígado encontra-se entre ambos os folhetos do ligamento coronário, está aderida ao diafragma e consiste na única região do fígado que não encontra-se recoberta pelo peritônio visceral (SPENCE, 1991).

A margem inferior do fígado ancora-se numa pequena curvatura do estômago pelo omento menor, através da mesma passam a veia porta, a artéria hepática e o ducto hepático comum. A veia cava aloja-se em um sulco na face posterior do fígado (SPENCE, 1991, DANGELO; FATTINI, 2007).

A irrigação sanguínea do fígado é feita através da artéria hepática responsável pelo transporte de sangue oxigenado proveniente da aorta, e da veia porta hepática responsável pelo transporte de sangue venoso proveniente do pâncreas, do trato digestivo, e do baço (SPENCE, 1991).

A veia porta hepática apresenta valores baixos de saturação de oxigênio no sangue. Entretanto, este apresenta elevada quantidade de nutrientes dissolvidos, que foram absorvidos no intestino como resultado da digestão. Tais nutrientes são alterados de diversas maneiras, conforme se dá a passagem do sangue através do fígado. Cerca de 1.500 ml de sangue passam pelo fígado a cada minuto, 1.100 ml carregados pela veia porta hepática e 400 ml pela artéria hepática (SPENCE, 1991).

O fígado é constituído por diversos compartimentos hexagonais denominados lóbulos hepáticos. Nas margens destes compartimentos são encontrados ramos da veia porta hepática, da artéria hepática e um duto biliar. Tais estruturas compõem a tríade hepática (SPENCE, 1991).

Um aspecto interessante na circulação hepática é que os ramos da veia porta hepática e da artéria hepática drenam para os mesmos sinusóides, de modo a haver uma mistura entre o sangue arterial e o sangue venoso. Os sinusóides pertencentes a cada lóbulo atravessam os hepatócitos, que encontram-se sob arranjo de fileiras denominadas lamelas hepáticas ou cordões hepáticos e drenam numa veia centrolobular comum, que passa na região central de cada lóbulo em um trajeto perpendicular aos sinusóides. A veia centrolobular pertencente a cada lóbulo drena na veia hepática. Existem três veias hepáticas, todas drenando a veia cava inferior, responsável pelo transporte de sangue para o coração (SPENCE, 1991).

Os sinusóides hepáticos encontram-se revestidos por um endotélio capaz de promover a difusão de proteínas para fora da corrente sanguínea enquanto o sangue passa por ele. Em razão de sua permeabilidade, as substâncias absorvidas pelo sangue no intestino são capazes de deixar o mesmo e penetrarem nas células hepáticas, onde são modificadas ou metabolizadas. Existem também, espalhadas entre os hepatócitos que foram os sinusóides, células fagocitárias e repletas de projeções, denominadas células de Kupffer. Tais células atuam removendo bactérias e outros materiais estranhos, à medida que o sangue passa pelo fígado (SPENCE, 1991).

As células hepáticas também são responsáveis pela secreção de bile. Entre elas são encontrados canais finos denominados ductulos bilíferos, responsáveis por transportarem a bile até os ductos biliares na extremidade de cada lóbulo. A bile percorre os canalículos na direção oposta ao trajeto do fluxo sanguíneo nos sinusóides. Os ductos biliares principais unem-se formando dois troncos, denominados ductos hepáticos direito e esquerdo, que se juntam formando o ducto hepático comum (SPENCE, 1991).

3.2 Fisiologia Hepática

O fígado desempenha inúmeras funções vitais à saúde do organismo, sendo a secreção de bile considerada a principal função digestiva do órgão. No entanto este desempenha papel essencial na regulação do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos, no armazenamento de substâncias e na degradação e excreção de hormônios. Além disso é responsável pela transformação e excreção de drogas, desempenha papel na homeostasia e no auxílio a resposta imune (SHINONI, 2006).

3.2.1 Metabolização de Bilirrubinas

A produção de bilirrubina não conjugada ocorre através do catabolismo do heme da hemoglobina e também de outras hemoproteínas, à exemplo do citocromo p-450. A solubilização da bilirrubina não conjugada na linfa e no plasma ocorre pelo surgimento de ligações fortes com a albumina, e na bile através da promoção de fracas interações com vesículas lipídicas, micelas mistas e sais biliares. A ligação com a albumina torna a excreção renal da bilirrubina indireta limitada, sendo esta eliminada em maior quantidade pelo fígado (SHINONI, 2006).

Nos hepatócitos ocorre a conversão de bilirrubina não conjugada em bilirrubina conjugada, por meio de ligações ao ácido glucurônico, originando monoglucuronídeos e diglucuronídeos de bilirrubina. A conjugação da bilirrubina com resíduos glicosídicos ocorre pela ação da enzima bilirrubina-UDP-glucuronil-transferase e embora ocorra em sua maior parte no fígado, também se dá nas

células dos túbulos renais e enterócitos. Tal processo de biotransformação é de fundamental importância na sua detoxicação e secreção para a bile. Posteriormente é eliminada pelas fezes e urina (SHINONI, 2006).

3.2.2 Regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas

O fígado é responsável por estocar glicogênio e sintetizar glicose a partir do mesmo em estados hipoglicêmicos (glicogenólise). Além disso, é o órgão mais importante para a gliconeogênese (síntese de glicose pela conversão de lipídios, aminoácidos ou carboidratos simples). Nos hepatócitos também ocorre a síntese e secreção de lipoproteínas de baixa densidade, as quais são convertidas em outras lipoproteínas séricas. Tais moléculas constituem principal fonte de carboidratos e colesterol para muitos tecidos do corpo (SHINONI, 2006).

Os hepatócitos constituem os mais importantes locais de origem e excreção de colesterol, uma vez que sua única rota de excreção se dá através da bile. O fígado também é responsável pela síntese dos corpos cetônicos e conversão de acetil-coenzima A em acetoacetato, β -hidroxibutírico e acetona tanto em situações fisiológicas quanto em situações patológicas (cetoacidose diabética) (SHINONI, 2006).

Também é feita no fígado a conversão de amônia em uréia. O fígado é responsável pela produção de aminoácidos não essenciais e determinadas proteínas. Com exceção das γ -globulinas, é realizada no fígado a produção de todas as proteínas plasmáticas, destacando-se a albumina, cuja dosagem no soro demonstra a capacidade funcional do fígado (SHINONI, 2006).

3.2.3 Armazenamento de substâncias

O fígado é responsável pelo armazenamento de ferro e estoque de vitaminas (principalmente A, D e B) (SHINONI, 2006).

3.2.4 Degradação e excreção de hormônios

O fígado é responsável pela conjugação de hormônios esteróides para que estes se tornem hidrossolúveis e possam ser excretados pela urina ou pela bile. Além de metabolizar e realizar a excreção dos hormônios esteróides, ainda realiza regulação do transporte e biodisponibilização aos tecidos desses hormônios (SHINONI, 2006).

O fígado desempenha função importante atuando no metabolismo dos hormônios tireoidianos (SHINONI, 2006).

3.2.5 Transformação e excreção de drogas

Reações ocorridas nos hepatócitos convertem medicamentos e toxinas em formas inativas. Alguns medicamentos são inativados através da ação hepática, e outros podem ser ativados ou convertidos a produtos tóxicos pela própria transformação no fígado (SHINONI, 2006).

Geralmente as drogas são metabolizadas no fígado, precisamente no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos. Tal reação ocorre em duas etapas:

oxidação acelerada pelo citocromo b-5, citocromo P-450, e NADPH citocromo redutase e através da conjugação com glutation e glicuronidação (SHINONI, 2006).

Tais transformações tornam as drogas mais solúveis, sendo estas excretadas pelos rins ou eliminadas de forma direta pela bile (SHINONI, 2006).

3.2.6 Hemostasia

A produção da maioria dos fatores pró-coagulantes e dos inibidores da coagulação ocorre nos hepatócitos. São fatores da homeostasia: I (fibrinogênio), V(Lábil), VIII (anti-hemofílico A), X, XII, pré-caliceína, proteína C, anti-trombina III, alfa-2-antiplasmina, II (protrombina), VII (pró-convertina), XI (anti-hemofílico B), XI, XIII (estabilizador da fibrina), cininogênio de alto peso molecular, proteína S, plasminogênio e alfa-2-macroglobulina. Além disso, também produz diversas moléculas fibrinolíticas e citocinas capazes de influenciarem na homeostase. O fígado também é responsável pela depuração da maioria dessas moléculas, sendo considerado, por todas essas funções, o principal órgão regulador da hemostasia (SHINONI, 2006).

3.2.7 Resposta Imune

O fígado não é classificado como um órgão que desempenha uma função primariamente imunológica, mas é um componente de grande importância para o sistema imunológico. Possui ou sintetiza diversos componentes da resposta imune inata e adaptativa. Além disso, nos hepatócitos são produzidas proteínas reagentes de fase aguda e componentes do sistema complemento (SHINONI, 2006).

No fígado também se encontram diversas células residentes que desempenham funções imunológicas de grande importância. Macrófagos tissulares e células de Kupffer representam cerca de 80-90% do sistema nuclear fagocítico, nos sinusóides hepáticos também se encontram as células NK que realizam citotoxicidade contra hepatócitos infectados por vírus e células tumorais (SHINONI, 2006).

3.3 O Transplante Hepático

O transplante hepático é considerado o procedimento cirúrgico mais difícil da cirurgia moderna. Devido a sua elevada interferência em diversas funções do organismo, o sucesso do procedimento depende de diversos fatores, tais como: infra-estrutura hospitalar, multiprofissionais altamente treinados, e acompanhamento adequado de pacientes debilitados e imunodeprimidos pela doença-causa do transplante (MIES, 1998).

3.3.1 Aspectos Históricos do Transplante Hepático

Em 1963 nos Estados Unidos, o médico Thomas Starzl realizou a primeira tentativa de transplante de fígado em uma criança de três anos de idade, portadora de atresia de vias biliares. No entanto, alterações no processo de coagulação sanguínea fizeram com que a criança viesse a falecer por hemorragia no pós-operatório imediato (FERREIRA, *et.al*; 2000). A segunda tentativa de transplante

deu-se após alguns meses, em um homem, no entanto Starzi não obteve êxito de modo que o paciente faleceu 20 dias após a cirurgia por tromboembolismo pulmonar. A terceira tentativa de transplante também foi frustrante, vindo o indivíduo a falecer no oitavo dia de pós-operatório (MIES, 1998).

Durante os anos de 1963 e 1967, inúmeras tentativas de transplante foram realizadas em diferentes países. No entanto nenhum receptor sobrevivia mais do que um ano após o procedimento cirúrgico (BENZO; GUILLÉN, 2004).

Em 1975 Starzl e Benichou conseguem estabelecer a temperatura ideal do líquido de preservação hepática, sendo esta de 4°C. Transformando o tempo de preservação do órgão de cinco para dez horas. Nessa década o percentual de sobrevivência ao ano era em torno de 30% (BENZO; GUILLÉN, 2004).

No início de 1980, o desenvolvimento dos programas de transplante obteve um grande avanço com a criação de uma nova droga imunossupressora denominada Ciclosporina. Inicialmente foi utilizada em um paciente que realizou transplante renal pelo Doutor Calne, com a ressalva por ser muito nefrotóxica (GARCIA *et al.*, 2004, CALNE *et al.*, 1978).

No entanto também em 1980 o Dr. Starzi utiliza a droga em doses menores atingindo resultados extremamente satisfatórios, atraindo interesse no desenvolvimento de programas de transplantes (STARZI *et al.*, 1981).

No ano de 1984 foram publicadas as diretrizes em torno do transplante hepático, definindo-se as principais indicações e contra-indicações para tal transplante, necessidades institucionais, e o posicionamento de que o transplante hepático deixava de ser um procedimento experimental, tornando-se assim um procedimento terapêutico (MIES, 1998).

Tal mudança de conceito, aprovada pelo Ministério da Saúde dos EUA, fez com que as empresas de seguro-saúde fossem responsáveis por arcar com os custos do transplante. Segundo as diretrizes, o transplante hepático é indicado para pacientes portadores de doenças hepáticas crônicas, progressivas e irreversíveis, sem possibilidade de alternativas tradicionais de tratamento, e sem contra-indicações. São contra-indicações da diretriz de 1984 para o transplante hepático: trombose da veia porta, hipoxemia por shunt pulmonar, tumores malignos extra-hepáticos, sepse extra-hepática, doença cardiovascular avançada, tumores primários com metástase, nefropatia grave, portadores do vírus da hepatite B replicantes (Ag HbS e Ag HbE positivos) e idade maior que 55 anos (MIES, 1998).

Em setembro de 1987, realizou-se um simpósio em Pittsburgh para homenagear os 25 anos de dedicação a transplante por Starzl. Nesse simpósio foi apresentada uma solução de preservação de órgãos, denominada solução de UW-Belzer, posteriormente comercializada com o nome de Viaspan. Ela foi desenvolvida por Folkert Belzer, da Universidade de Wisconsin, e permite preservar o fígado por um tempo consideravelmente maior que as soluções anteriores (MIES, 1998).

Em primeiro de setembro de 1985 foi realizado o primeiro transplante de fígado da América Latina, no Hospital das Clínicas pela equipe da Unidade de Fígado. Tratava-se de uma mulher de 20 anos de idade, portadora de um tumor primário no fígado. Tal paciente apresentou uma evolução satisfatória em seu pós-operatório, no entanto, faleceu 13 meses depois, em decorrência de recidiva da doença original. O procedimento foi realizado rotineiramente pela Unidade de Fígado até 1989, sendo de 4 a 6 transplantes por ano. A partir de 1991 houve aumento significativo do número de transplantados, vindo realizando o procedimento de forma contínua até os dias atuais (MIES, 1998).

3.3.2 Indicações e contra-indicações para o transplante hepático

Os candidatos que encontram-se a espera do transplante hepático devem atender a quatro requisitos fundamentais:

- a) Diagnóstico específico da doença estabelecido.
- b) Demonstração da gravidade da doença mediante provas documentadas, sem risco de equívoco.
- c) Identificação de uma possível complicação que possa interferir de forma negativa na sobrevivência do paciente.
- d) Estimativa da sobrevivência do paciente submetido ou não ao transplante .

Assim que o paciente é indicado como candidato potencial ao transplante, haverá a pesquisa de diversos parâmetros clínicos e bioquímicos, de modo a avaliar funções de excreção, síntese, alterações metabólicas e distúrbios psicossociais para justificativa para a realização do transplante (JUNIOR *et al.* , 2002).

O transplante hepático é indicado para portadores de insuficiência hepática crônica terminal, cuja expectativa de vida é inferior a 20% ao final de um período de um ano se o transplante não for realizado, e naqueles pacientes cujo desenvolvimento da doença hepática, se não transplantados, resulte em mortalidade que ultrapasse aquela decorrente do próprio transplante. São indicações para o transplante hepático em adultos:

- a) Doenças hepáticas colestáticas crônicas: Cirrose biliar primária, Cirrose biliar secundária e Colangite esclerosante primária.
- b) Doenças hepatocelulares crônicas: Cirrose hepática de etiologia viral, Cirrose hepática auto-imune, Cirrose hepática por tóxicos ou chagas, Cirrose alcoólica e Cirrose criptogênica.
- c) Doenças hepáticas metabólicas: Hemocromatose avançada em fase cirrótica, Doença de Wilson, Deficiência da alfa-1-antitripsina, em fase cirrótica.
- d) Doenças hepáticas vasculares: Síndrome de Budd-Chiari e Doença hepática veno-oclusiva.
- e) Tumor primário de fígado.
- f) Trauma (JUNIOR *et al.* , 2002).

O transplante hepático tem como objetivo prolongar a vida do paciente e proporcionar uma qualidade de vida satisfatória de modo que este possa recuperar a capacidade de trabalho (JUNIOR *et al.* , 2002).

Também existem parâmetros clínicos e bioquímicos que são avaliados para indicação do transplante hepático. São eles:

- a) Insuficiência hepática aguda: Bilirrubina total superior a 20 mg/dl, tempo de protrombina superior a 50 segundos ou RNI maior que 3,5, encefalopatia hepática grau 3.
- b) Doença hepática crônica (Insuficiência colestática): Bilirrubina total superior a 12,5 mg/dl, Prurido intratável, Doença óssea intratável).
- c) Doença Hepatocelular: Albumina sérica inferior a 2,5 g/dl, Encefalopatia hepática, tempo de protrombina superior a 5 segundos.

d) Parâmetros indicativos de transplante comuns a várias condições: Síndrome hepatorenal, Peritonite bacteriana espontânea, Ascite refratária a tratamento clínico, Episódios recorrentes de sepse biliar, Episódios repetidos de sangramento digestivo, Carcinoma hepatocelular (JUNIOR *et al.*, 2002).

Por outro lado o transplante hepático é contra-indicado em certos casos, sendo estas divididas em dois grupos: contra-indicações relativas e contra-indicações absolutas (JUNIOR *et al.*, 2002).

O aumento da experiência clínica vem diminuindo as contra-indicações absolutas, de modo que situações como idade acima de 60 anos, alcoolismo crônico e doença renal crônica podem não impedir a realização do transplante, desde que cuidados especiais sejam adotados. São contra-indicações:

- a) Contra-indicações absolutas: Metástase hepatobiliar ou em outros órgãos, Doença cardiopulmonar avançada e Infecção ativa extra-hepática.
- b) Contra-indicações relativas: Etilismo ativo, uso abusivo de drogas, Sorologia positiva para HIV, Positividade para replicação do vírus da hepatite B.
- c) Doença renal crônica avançada (JUNIOR *et al.*, 2002).

O futuro candidato ao transplante deve ser questionado sobre a realização de cirurgias anteriores ao transplante, tais como derivações bíteodigestivas para controlar problemas biliares ou derivações venosas no tratamento da hipertensão portal. Esses procedimentos dificultam tecnicamente a realização do transplante, já que podem ocorrer a formação de aderências e neoformações vasculares (JUNIOR *et al.*, 2002).

3.4 O Transplante Hepático e a Lesão por Isquemia-Reperusão

A lesão por isquemia-reperusão é definida como uma série de eventos celulares resultantes da obstrução do fluxo sanguíneo e subsequente falta de oxigênio e nutrientes para as células, capazes de promoverem dano orgânico (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Quando a tensão de oxigênio diminui, perde-se a fosforilação oxidativa e ocorre diminuição na geração de ATP. Tal fato promove falha no funcionamento bomba de sódio, havendo perda de potássio e influxo de sódio e água para o interior da célula, gerando edema celular (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Simultaneamente ocorre uma perda progressiva de glicogênio e redução na produção de proteínas. O citoesqueleto se dispersa e há formação de numerosas "bolhas" na superfície celular, além da formação de figuras de mielina, resultado da dissociação de lipoproteínas com exposição dos grupos fosfolipídicos e retenção de água entre os folhetos lamelares das membranas. A esta altura, as membranas já se encontram edemaciadas pela perda de controle do seu volume, dilatação do retículo endoplasmático e edema celular com aumento na quantidade de água, sódio e cloreto e diminuição nos níveis de potássio. Se a isquemia persistir a lesão torna-se irreversível e haverá necrose (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Quando ocorre o restabelecimento no suprimento de oxigênio, os metabólitos tóxicos são removidos. No entanto o retorno de sangue rico em potássio e com pH ácido para a circulação sistêmica provoca efeitos metabólicos em todo o organismo (MIRANDA *et al.*, 2004).

Danos locais e sistêmicos da isquemia-reperfusão são associados diretamente a uma alta concentração de neutrófilos na microvasculatura. Tal interação neutrofílica e endotelial provoca disfunção celular e destruição tissular, através de diversos mecanismos citotóxicos. Os neutrófilos são capazes de promover a oclusão de capilares e arteríolas e liberação de diversas substâncias como radicais livres de oxigênio, enzimas citotóxicas e citocinas. Muitas dessas substâncias atraem leucócitos adicionais e aumentam fixação dos neutrófilos ao endotélio vascular. Com o agravamento da lesão infiltram-se nos tecidos, enzimas e radicais livres produzidos amplificam a lesão tecidual (EVORA *et al.*, 1996).

As células de Kupffer também desempenham papel fundamental na lesão de isquemia-reperfusão hepática. Tais células são ativadas nas etapas iniciais da reperfusão por meio do fator de ativação plaquetário e provocam a liberação de radicais livres de oxigênio, aumentando o influxo de cálcio e reduzindo a produção de agentes antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutatona, gerando uma elevada quantidade de malondialdeído. A ativação de fosfolipases provoca consideráveis danos aos lipídios das membranas e alterações na permeabilidade mitocondrial (JUNIOR *et al.*, 2002).

Durante a isquemia também ocorre perda do componente endógeno adenosina. Ela é produzida pela ação de várias enzimas do trifosfato, bifosfato e monofosfato de adenosina, exercendo um papel protetor na lesão por isquemia-reperfusão, através da promoção de vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e da aderência neurofílica, inibição da produção de endotelinas e radicais livres e maior produção de óxido nítrico. No entanto, quando ocorre o processo de isquemia, a adenosina penetra na célula e converte-se em inosina. Quando ocorre o restabelecimento do fluxo sanguíneo a inosina é retirada dos tecidos, privando-os de seus benefícios, ou sendo convertida em hipoxantina e xantina, provocando aumento da síntese de radicais livres. (ZHANG *et al.*, 1997).

O endotélio é capaz de promover modificações na resposta inflamatória, regulando a expressão de moléculas de adesão capazes de se ligarem as integrinas de leucócitos, mediando assim a infiltração dessas células e desempenhando importante papel na coagulação, transporte de lipídios e reatividade imunológica. Diversos estudos de perfusão hepática "in situ" demonstram o efetivo papel do óxido nítrico na regulação da circulação no sistema portal em ratos normais. Nas situações de isquemia-reperfusão ocorre desequilíbrio no balanço entre o óxido nítrico e as endotelinas. No início da reperfusão as concentrações de endotelinas encontram-se aumentadas no plasma e no fígado, tal fato está relacionado com a diminuição do fluxo sanguíneo. No entanto as concentrações de óxido nítrico encontram-se diminuídas. O endotélio é extremamente sensível a lesão por isquemia-reperfusão, perdendo a sua capacidade de gerar óxido nítrico. Tal fato contribui no agravamento da lesão por isquemia-reperfusão (MIRANDA *et al.*, 2004).

3.4.1 O Papel do Peróxido Nítrico

Conhece-se pouco sobre o papel do óxido nítrico no fígado. No entanto sabe-se que este é capaz de desempenhar papel citotóxico ou crioprotetor para o órgão. Como papel crioprotetor podemos citar a sua ação de seqüestro dos radicais livres, aumento da produção de DNA para o reparo de enzimas, diminuição do processo de síntese durante os eventos de isquemia-reperfusão, bloqueio na liberação de PGE 2 e PGF 2, além da diminuição no crescimento de células tumorais (MIRANDA *et al.*, 2004).

No entanto, como efeitos citotóxicos podemos citar a sua capacidade de reagir com superóxidos, formando assim superóxidos nitrogenados, que provocam a inativação dos canais de cálcio, inibição da respiração mitocondrial e nitroação de moléculas de transdução e tirosina. O óxido nítrico também é capaz de inibir a ativação do citocromo p450, promover decréscimo na produção de proteínas de fase aguda e aumentar a peroxidação de lipídios, entre outros (MIRANDA *et al.* , 2004).

A produção de óxido nítrico se dá a partir da L-arginina através da ação de uma enzima denominada óxido nítrico sintetase (NOS). São encontradas várias isoformas de óxido nítrico sintetase, subdivididas em : NOS-1 (ncNOS) que é a forma neural e constitutiva, NOS-2 (iNOS) que corresponde a forma induzível, a qual é produzida no organismo mediante a indução apropriada, e NOS-3 (eNOS) que é a forma construtiva e localiza-se no endotélio (MIRANDA *et al.* , 2004).

Somente as duas últimas formas são encontradas no fígado, e apresentam importante papel na lesão por isquemia-reperfusão. No fígado eNOS produz uma quantidade de óxido nítrico dita basal, que em resposta ao fluxo sanguíneo, pode ser aumentada. As células de Kupffer e os hepatócitos produzem altas concentrações de óxido nítrico em resposta a interleucina 1. O fator nuclear KB é o responsável por mediar a produção de óxido nítrico, cuja ativação é responsável por aumentar a expressão de iNOS. O óxido nítrico apresenta capacidade de diminuir a transcrição do gene para iNOS, já que inibe a ativação do fator nuclear KB (MIRANDA *et al.* , 2004).

As concentrações de oxigênio e NADPH diminuem durante a isquemia. Em decorrência desse fenômeno a produção de óxido nítrico também diminui. No momento da reperfusão, há um rápido, porém limitado aumento da concentração de óxido nítrico, em decorrência da entrada de cálcio para o interior das células, estimulando a ação da eNOS. Simultaneamente, uma grande quantidade de arginase é liberada, gerando depleção nas reservas de L-arginina (MIRANDA *et al.* , 2004).

A indução de iNOS ocorre após seis horas de reperfusão. Sendo o fator nuclear KB ativado com uma hora de reperfusão e permanecendo ativado por até cinco horas. A administração de antioxidantes no decorrer da reperfusão, é capaz de inibir a expressão do RNAm para Inos, o que sugere que o fator nuclear KB seja regulado pelo estresse oxidativo durante a lesão de isquemia-reperfusão (MIRANDA *et al.* , 2004).

3.4.2 Moléculas de Adesão

As moléculas de adesão estão associadas ao recrutamento de leucócitos durante o processo de isquemia e reperfusão. Existem três famílias de moléculas de aderência, e estas apresentam papel significativo nas interações celulares entre os leucócitos e o endotélio. São elas: selectinas (P, E e L), membros da superfamília geneimmunoglobulina, a exemplo da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM0-1), e as integrinas (MIRANDA *et al.* , 2004).

A fase inicial é mediada pelas selectinas, nela os leucócitos aderem a parede do endotélio, mais precisamente pela P-selectina que é encontrada em grânulos plaquetários e nas células endoteliais. Ela é expressa na superfície celular sob estímulo de mediadores inflamatórios como histamina, trombina, fator de necrose tumoral e moléculas do sistema complemento (MIRANDA *et al.* , 2004).

A aderência completa dos leucócitos e a transmigração para tecidos vizinhos sob ação das integrinas (Mac-1 e LFA-1), e por proteínas da superfamília geneimunoglobulinas (ICAM) (MIRANDA *et al.* , 2004).

3.4.3 Apoptose

Naturalmente, em situações de isquemia-reperfusão observamos que a modalidade de morte celular mais freqüente corresponde à necrose. Sendo que esta é caracterizada pela perda da integridade da membrana plasmática e liberação do conteúdo intracelular para o meio extracelular. Este fenômeno pode ser facilmente reconhecido em lesões hepáticas, já que no tecido biopsiado podem ser encontrados restos celulares, capazes de permanecerem por longo período antes de haver a remoção pelo sistema imunológico (MIRANDA *et al.* , 2004).

No entanto reconhece-se também uma outra modalidade de morte celular, que corresponde à apoptose. Este processo é caracterizado pela digestão dos constituintes celulares, através de enzimas da própria célula, que degradam seu DNA nuclear e proteínas do citoplasma (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Durante a apoptose podemos observar diversos eventos que culminarão para a morte celular. Primeiramente ocorrerá a ativação de proteases denominadas caspases, tais proteínas são capazes de comprometerem a integridade do citoesqueleto, promovendo o colapso da estrutura celular. Em seguida a membrana nuclear forma bolhas, alterando o posicionamento de seus constituintes lipídicos (GRIVICICH *et al.* , 2007, PAROLIM; REASON, 2001).

Simultaneamente haverá a ativação de endonucleases dependentes de cálcio e magnésio capazes de clivarem o DNA em 180 pares de bases. Como resultado, o núcleo torna-se picnótico e a cromatina condensa-se, alojando-se nas porções laterais da membrana nuclear. O núcleo então entra em colapso, fragmentando-se (MIRANDA *et al.* , 2004).

As diversas bolhas formadas no citoplasma, separam a célula em diferentes fragmentos circundados por membranas, contendo os fragmentos nucleares e organelas intactos (corpos apoptóticos) (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A alteração do posicionamento dos constituintes lipídicos da membrana plasmática promovem a distribuição de fosfatidilserina para a porção externa da membrana plasmática, de modo que esta atue para reconhecimento das células fagocitárias (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

A apoptose é uma modalidade de morte celular caracterizada pela ausência de infiltrado inflamatório. Sendo que os restos celulares são rapidamente removidos pelo sistema retículo-endotelial. As vias biológicas que levam à apoptose são mediadas por diversos fatores tais como: fator de necrose tumoral, espécies reativas do oxigênio, calpaínas (proteases intracelulares) e intermediárias. As cisteinases específicas caspases também estão envolvidas nas fases de iniciação e execução do processo de apoptose. O uso de inibidores para essas enzimas tem sido uma importante ferramenta de estudo farmacológico, promovendo diminuição da infiltração de neutrófilos e da lesão hepática (MIRANDA *et al.* , 2004).

3.4.4 Citocinas

As duas principais citocinas implicadas na lesão por isquemia-reperfusão hepática são: fator de necrose tumoral e TNF-alfa. Ambas são

responsáveis pela indução na produção de IL-8 e promovem a expressão de moléculas de adesão entre os leucócitos e o endotélio vascular, aumentando conseqüentemente a produção de citocinas (MIRANDA *et al.*, 2004).

O TNF-alfa exerce importante papel no processo de quimiotaxia e ativação de neutrófilos e para gerar superóxido pelas células de Kupffer. Já a IL-1 é responsável por induzir as células de Kupffer a produzirem o TNF-alfa e na regulação da produção de radicais livres pelos neutrófilos (MIRANDA *et al.*, 2004).

O resultado da interação entre as células de Kupffer e os radicais livres promove a produção do fator de ativação plaquetário (PAF), aumentando de forma significativa 12 horas após o processo de reperfusão e atingindo maior taxa após 24 horas de reperfusão (MIRANDA *et al.*, 2004).

O fator de ativação plaquetário induz a ativação de neutrófilos através da indução na produção de TNF-alfa e outra citocina que faz parte da família IL-8 (MIRANDA *et al.*, 2004).

O sistema complemento apresenta papel importante na fisiopatologia da lesão por isquemia-reperfusão. A inibição dos efeitos desse sistema através da administração de drogas é capaz de diminuir os distúrbios da microcirculação (MIRANDA *et al.*, 2004).

3.4.5 O Papel dos Radicais Livres

O termo radical livre se refere a uma molécula ou átomo altamente reativo, que contenha um número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. Devido ao fato dos elétrons da última camada não estarem emparelhados, essas moléculas tornam-se altamente reativas (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

Os radicais livres são formados através de reações de oxido-redução, cedendo um elétron livre oxidando-se ou recebendo um elétron livre, reduzindo-se (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

O termo radical livre não é ideal para denominar tais agentes patogênicos, pelo fato de alguns deles não apresentarem desemparelhamento de elétrons em sua última camada. Em sua maior parte são derivados do metabolismo do oxigênio, razão pela qual utiliza-se o termo espécies reativas derivadas do oxigênio (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

As espécies reativas derivadas do oxigênio podem ser encontradas em todos os sistemas do organismo (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

A maioria dos radicais livres possui meia vida curta podendo ser de segundos ou até mesmo nano-segundos. No entanto são capazes de reagir com várias moléculas, atingindo diversas estruturas, tais como as membranas celulares (MIRANDA *et al.*, 2004).

O radical hidroxila é considerado o radical livre com maior poder de reação do organismo, pois devido a sua meia vida extremamente curta, dificilmente pode ser seqüestrado no organismo. É o responsável pela maioria das lesões celulares, podendo atacar moléculas biológicas, de modo a retirar átomos de hidrogênio dos lipídeos insaturados localizados nas membranas. São resultantes do metabolismo da xantina oxidase, prostaglandinas, neutrófilos ativados, oxidação de catecolaminas e células endoteliais em situações patológicas (BARREIROS *et al.*, 2006).

3.4.6 A Origem dos Radicais Livres

A enzima Xantina Oxidase constitui uma importante fonte de radicais livres durante o processo de reperfusão. No decorrer da isquemia, a xantina oxidase que fora produzida através da conversão da xantina desidrogenase se deposita nos tecidos. A velocidade dessa conversão se altera nos diferentes tecidos. Explicando assim as diferentes sensibilidades dos tecidos à isquemia (NAUTA *et al.* ,1990).

Durante esse processo também há acúmulo de hipoxantina. A enzima que realiza a conversão de hipoxantina à xantina, utiliza oxigênio molecular, produzindo assim superóxido. Esse íon promove liberação de ferro, de modo que grande quantidade encontra-se disponível na catalisação da conversão de peróxido de hidrogênio em radicais hidroxil (NAUTA *et al.* ,1990).

A formação de radicais livres também pode ser explicada pela grande diminuição dos componentes da cadeia respiratória mitocondrial. No momento da reperfusão há produção do ânion superóxido, devido ao aumento da taxa de oxidação de flavina semi-quinona e ubisemi-quinona e NADH desidrogenase. O aumento da concentração das semiquinonas é devido a inibição da transferência de elétrons na cadeia respiratória (NAUTA *et al.* ,1990).

O ânion superóxido intramitocondrial produz peróxido de hidrogênio através da enzima Mn superóxido dismutase. Este difunde-se para o citosol. De modo a promover aumento da quantidade de peróxido de hidrogênio em toda a célula (MIRANDA *et al.* , 2004).

O peróxido de hidrogênio reage com os grupos hemes intramitocondriais e citosólicos, gerando espécies reativas capazes de provocarem lesões (NAUTA *et al.* ,1990).

As enzimas são macromoléculas capazes de atuar diretamente contra as espécies reativas derivadas do oxigênio, ou até mesmo reparar os danos sofridos no organismo. Como exemplo podemos citar a enzima catalase, ela é capaz de converter o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio lesões (NAUTA *et al.* ,1990). Outras enzimas possuem ainda a capacidade de eliminar a molécula, como por exemplo as enzimas responsáveis pela retirada de bases nitrogenadas danificadas e substituí-las por outras intactas (NAUTA *et al.* ,1990).

3.4.7 Estratégias da Defesa Antioxidante

Diversos mecanismos de defesa antioxidante são encontrados em nosso organismo. Tais mecanismos buscam limitar os níveis intracelulares dos radicais livres, impedindo a indução de danos. Os agentes responsáveis por este processo de proteção, são denominados antioxidantes e podem ser definidos como: “ qualquer substância que presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz (SIES; STAHL, 1995).

Existem dois grupos principais de agentes antioxidantes: enzimáticos e não enzimáticos. Os agentes enzimáticos englobam as enzimas superóxido dismutase, catalase, NADPH-quinona oxidoreductase, glutathione peroxidase e enzimas de reparo. No entanto os agentes não enzimáticos englobam substâncias como : alfa-tocoferol (vitamina E), beta-caroteno, Ácido Ascórbico

(vitamina C), Flavonóides, Proteínas do plasma, Selênio, Glutathiona e Clorofilina (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

Os antioxidantes são capazes de atuarem em níveis distintos. O primeiro mecanismo de defesa tem como objetivo impedir a produção dos radicais livres, principalmente através da inibição de reações em cadeia com o cobre e o ferro. O segundo mecanismo de proteção diz respeito à interceptação dos radicais livres gerados através de fontes endógenas ou metabolismo celular, impossibilitando o ataque a lipídios da membrana, aminoácidos que compõem as proteínas, ligação dupla dos ácidos graxos insaturados e as bases do DNA. Esse último mecanismo de proteção é realizado por antioxidantes obtidos da dieta, tais como flavonóides, carotenóides e vitaminas C, E e A (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

É possível haver também reparo das lesões geradas pelos radicais livres. Tal processo apresenta-se relacionado à remoção dos danos causados na molécula de DNA e reconstituição das membranas celulares que foram alvo de danos (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

O organismo também pode responder a geração de radicais livres através do aumento na síntese de enzimas antioxidantes. O controle no nível dessas enzimas é de grande importância para a sobrevivência no meio aeróbico. Nos organismos ditos eucariotos, encontram-se enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutathiona peroxidase, capazes de reagirem com compostos oxidantes, anulando os seus efeitos e protegendo os tecidos do estresse oxidativo (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

3.4.8 Os antioxidantes durante o processo de reperfusão

A reperfusão promove aumento na síntese de radicais livres, provocado pela ativação de neutrófilos, células de Kupffer, ação da xantina oxidase, conversão da adenosina a xantina e hipoxantina e conversão de óxido nítrico a peróxinitrito (MIRANDA *et al.*, 2004).

Os antioxidantes endógenos são capazes de resistirem a danos gerados pela ação dos radicais livres. No entanto, durante a isquemia-reperfusão hepática há profundo decréscimo da concentração destes antioxidantes, sendo explicado pela degradação dos mesmos em decorrência do aumento da atividade dos radicais livres. As enzimas superóxido dismutase, N-acetilcisteína, alopunilol e a-tocoferol, são atenuantes da lesão por isquemia-reperfusão (MIRANDA *et al.*, 2004).

4 CONCLUSÃO

Os mecanismos que levam a lesão por isquemia-reperfusão no fígado são muito complexos e não são totalmente esclarecidos. Abrindo caminho para diversas pesquisas que promovam não só melhor conhecimento das etapas envolvidas, mas que também atuem na prevenção de danos para pacientes que necessitam realizar procedimentos cirúrgicos que envolvam obstrução do fluxo sanguíneo, como ocorre no transplante hepático (JAVE *et al.*, 2008).

Diversos profissionais buscam alternativas terapêuticas transoperatórias que minimizem efetivamente a lesão por isquemia-reperusão. Uma alternativa muito utilizada é o pré-condicionamento isquêmico, que consiste em um processo de curtos períodos de isquemia, separados por períodos de reperusão intermitentes, que tornam o órgão mais tolerante a tempos maiores de isquemia. Tais períodos de pré-condicionamento utilizam cerca de 5-10 minutos de oclusão do fluxo sanguíneo. Essa técnica foi descrita pela primeira vez por Murry e colaboradores, sendo aplicada experimentalmente no miocárdio canino, no ano de 1986 (JAVE *et al.* , 2008).

O pré-condicionamento isquêmico estimula a geração intra e extracelular de adenosina, além da ativação de receptores para adenosina A2 e geração subsequente de óxido nítrico. O óxido nítrico produzido também previne a amplificação da lesão por isquemia-reperusão induzida por endotelinas, promovendo uma maior vasodilatação, incrementando o fluxo sanguíneo para o fígado (JAVE *et al.* ,2008).

Numerosas provas experimentais demonstram também que o pré-condicionamento isquêmico confere proteção mediante a modulação direta de suplementos de energia, homeostase do Sódio e Cálcio,regulação do pH e ativação de caspases em uma fase inicial. A fase tardia,inclui proteção mediante a síntese de múltiplas proteínas de resposta ao estresse (JAVE *et al.* ,2008).

Muitos pesquisadores também estudam uma outra técnica que consiste na realização da cirurgia em estados de hipotermia.Esta pode ser total (não é aceita como medida protetora durante cirurgias hepáticas,devido ao fato de sua alta complexidade),por perfusão hipodérmica,congelamento extra-corpóreo e congelamento tópico. A temperatura estabelecida gira em torno dos 35°C e e sua utilização reduz de maneira significativa a lesão hepática e diminui o risco de hemorragias em casos de ressecção hepática (JAVE *et al.* ,2008).

Alem da busca de técnicas cirúrgicas mais eficazes, são realizados diversos estudos para maior compreensão da fisiopatologia da lesão.Tais como ação dos diversos mecanismos sub-celulares intimamente ligados à lesão, busca de maior compreensão no papel das diferentes organelas envolvidas e até mesmo o mecanismo da transdução de sinais por compartimentos e membranas celulares.Também pesquisam-se os mecanismos vasculares relacionados,incluindo o papel do endotélio e de seus derivados metabólicos.Além de um maior entendimento sobre o papel dos diferentes grupos celulares nos danos decorrentes do processo isquemia-reperusão, o papel das citocinas e das proteínas de fase aguda.A maior compreensão desses eventos permite a pesquisa de drogas capazes de exercerem efeito protetor na lesão tecidual (MIRANDA *et al.* ,2004).

Tais medidas vem permitindo uma maior chance de sobrevivência para estes pacientes,tornando o procedimento um pouco menos arriscado e contribuindo substancialmente para uma maior qualidade de vida.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse Oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quimica Nova*. São Paulo, v.29, n.1, fev. 2006.

BENZO, R.F, GUILLÉN R.V. Tratado de transplantes de órganos.Madrid: Arán Ediciones. Cap 107,p.1021.2004.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de Nutrição*. Campinas, v.12, n.2, mai./ago.1999.

CALNE, R.Y. et al. Cyclosporin A in Patients Receiving Renal Allografts from cadáver donors. *Journal of the American Society of Nephrology*. Gainesville, v.13, n.2, dec. 1978.

DANGELO, J.G.; FATTINI, C.A. Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar.São Paulo: Atheneu, 2007. Cap 10, p. 171-173.

EVORA, P.R.B. et al. Lesão de Isquemia-Reperusão. Aspectos Fisiopatológicos e a Importância da Função Endotelial. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. São Paulo, v.66, n.4, set./fev. 1996.

FERREIRA, AL.A.; MATSUBARA L.S. Radicais livres, conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo .*Revista da Associação Médica Brasileira*. São Paulo. v.43, n.1, jan./mar. 1997.

FERREIRA, C.T.; VIEIRA M.G.; SILVEIRA T.R. Transplante hepático. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. v.76, n.2, nov./dez. 2000.

JUNIOR, O.C.S. et al. Aspectos Básicos da Lesão de Isquemia e Reperusão e do Pré-Condicionamento Isquêmico. *Acta Cirúrgica Brasileira*. São Paulo. v.17, n.3. 2002.

JUNIOR, O.C.S. et al. Transplante de Fígado: Indicação e sobrevida. *Acta Cirúrgica Brasileira*, São Paulo. v.17, n.3, 2013.

KORTHUIS, R.J.; SMITH J.K.; CARDEN D.L. Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. *American Journal of Physiology*. Bethesda, v.1, n.2, jan. 1989.

MIES S. Transplante de Fígado. *Revista da Associação Médica Brasileira*. São Paulo, v.44, n.2, jun. 1998.

MIRANDA, L.E.C. et al. As bases experimentais da lesão por isquemia e reperusão do fígado. Revisão. *Acta Cirúrgica Brasileira*. São Paulo, v.19, n.1 , jan./fev. 2004.

MONTAVO-JAVE, E.E.E. et al. Lesion por isquemia-reperfusion y trauma hepático. *Trauma*. Madrid, v.11, n. 3, set./dez. 2008.

NAUTA R.J, et al. Oxygen derived free radicals in ischemic acute renal ischemia and reperfusion injury in the rat. Surg Gynecol Obstet.v.171,1990.

PARKS, D.A.; GRANGER D.N. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. American Journal of Physiology. Bethesda, v.6, n.1, jun. 1986.

PINHEIRO, B.V. et al. Lesão Pulmonar de Reperusão. Jornal de Pneumologia. Brasília, v.25, n.2, mar/abr. 1999.

SIES H, STAHL W. Vitamina E e C,β-caroteno,e outros carotenóides e antioxidantes. American Journal of Clinical Nutrition. Bethesda, v.62, n.6. 1995.

STARZI T, et al. Liver transplantation with use Cyclosporin and Prednisone. New England Journal of Medicine. Massachusetts, v. 305, n.5, jul. 1981.

SPENCE, A.P. Anatomia Humana Básica. São Paulo: Manole, 1991. Cap 20, p.558-561.

KUMAR V.; ABBAS A.K.; FAUSTO N. Bases Patológicas das Doenças. São Paulo: Elsevier,2005.Cap 1,p.24-29.

ZHANG,S. et al. Effects of endogenous adenosine augmentation on ischemia and reperfusion injury to the liver. Transplantation Procedures. Houston, v.29, n.1, feb.1997.