

RESULTADOS INICIAIS DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA EM PACIENTES EM LISTA DE ESPERA PARA O TRANSPLANTE HEPÁTICO

Preliminary results of hyperbaric oxygen therapy on patients on the waiting list for liver transplantation

Flávio **KREIMER**, Guido Corrêa de **ARAÚJO-JR**, Josemberg M. **CAMPOS**, Euclides D. **MARTINS-FILHO**, Luiz Augusto Carneiro **D'ALBUQUERQUE**, Álvaro Antônio B. **FERRAZ**

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

RESUMO - Racional - A função hepática é um processo complexo que envolve múltiplos eventos celulares. Ela, em pacientes cirróticos, pode se beneficiar da terapia com oxigênio hiperbárico. **Objetivo** - Avaliar, de forma preliminar, os dados clínicos e laboratoriais sobre a função hepática em pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático, submetidos à oxigenoterapia hiperbárica. **Método** - Estudo prospectivo com intervenção, no qual 10 pacientes foram escolhidos aleatoriamente entre os pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático. A idade variou de 20 a 65 anos, e todos apresentaram escore MELD maior que 15. Todos os pacientes foram submetidos a nove sessões de terapia com oxigênio hiperbárico, em dias alternados com a duração de 60 minutos por sessão, com atmosfera de oxigênio de 100% e pressão de 2,8 ATM. As variáveis dependentes foram os valores laboratoriais bioquímicos e hematológicos, avaliados antes e após sessões de terapia hiperbárica de oxigênio, além de parâmetros clínicos, considerando-se também o Child-Turcotte-Pugh e o MELD. A análise estatística foi realizada com o SPSS (Statistical Package for Social Sciences), e incluiu média com desvio-padrão. **Resultados** - Três pacientes (30%) relataram diminuição no número e intensidade da encefalopatia. Não houve casos de peritonite bacteriana espontânea e sangramento gastrointestinal, e não houve aumento na gravidade da ascite. Dois pacientes relataram melhora no prurido, e quatro melhora no estado geral em poucas semanas após sessões de oxigenoterapia hiperbárica. **Conclusão** - A oxigenoterapia hiperbárica pode melhorar a função hepática na cirrose e ajudar a controlar as complicações relacionadas à insuficiência hepática na avaliação pré-operatória para transplante de fígado.

DESCRIPTORES - Transplante de fígado. Oxigenoterapia. Insuficiência hepática.

Correspondência:

Euclides Martins,
e-mail: euclides_martins@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 07/12/2010
Aceito para publicação: 21/12/2010

ABSTRACT - Background - Hepatic function is a complex process which involves multiple cellular events. Liver function in cirrhotic patients may be benefited with hyperbaric oxygen therapy. **Aim** - To evaluate clinical and laboratorial data regarding liver function in cirrhotic patients selected for liver transplantation, submitted to hyperbaric oxygen therapy. **Method** - A prospective interventional study was designed, wherein 10 patients were randomized amongst cirrhotic patients selected for liver transplantation. The ages ranged from 20 to 65 years, and all patients presented with a MELD score greater than 15. All patients were submitted to nine sessions of hyperbaric oxygen therapy, on alternated days with the duration of 60 minutes per session, with oxygen atmosphere of 100% and a 2,8 ATM pressure. Dependent parameters included were biochemical and hematologic laboratory values, evaluated before and after hyperbaric oxygen therapy sessions, besides clinical parameters, evaluated considering the Child-Turcotte-Pugh and the MELD scores. Statistical analysis was performed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences). **Results** - Three patients (30%) reported decrease in the number and intensity of encephalopathy. There were no cases of spontaneous bacterial peritonitis and gastrointestinal bleeding, and there were no increases on the severity of ascitis. Two patients reported improvement on pruritus, and four improvement on the general status for few weeks following hyperbaric oxygen sessions. **Conclusion** - Hyperbaric oxygen therapy may improve liver function in cirrhosis, and may help to control complications related to liver failure on the preoperative evaluation for liver transplantation.

HEADINGS - Liver transplantation. Oxygen inhalation therapy. Hepatic insufficiency.

INTRODUÇÃO

A doença hepática apresenta morbimortalidade significativa, e quando em fase avançada tem no transplante de fígado uma forma de tratamento potencialmente curativo, não podendo, ainda, ser oferecido a todos os pacientes. Isso faz com que essa doença seja considerada um problema de saúde pública em todo o mundo^{1,2,12,16}.

Na Itália, as doenças hepáticas em estágio avançado promoveram 22.000 mortes em 2000, ano em que foram realizados 1.016 transplantes. Em 2004, 1.416 pacientes aguardavam transplante de fígado, número significativamente menor que os 4.000 casos novos diagnosticados no mesmo período¹. Nos Estados Unidos em 2000, a incidência de doenças hepáticas em estágio avançado igualou-se a 5,9:100.000 habitantes, enquanto a taxa de mortalidade foi 4,5:100.000 habitantes¹⁷. Dados do Sistema Nacional de Transplantes em 2003, apresentaram 4.287 pacientes na lista de espera para transplante de fígado, com apenas 637 transplantes realizados, ou seja, 14,8% da demanda. Até outubro de 2005, essa lista de espera incluía 6.834 pacientes e haviam sido realizados 454 transplantes, atendendo à 6,6% da necessidade¹³. Esses dados explicam a afirmação de que o transplante de fígado não pode ser oferecido a todos os pacientes, ainda que preencham os requisitos básicos para serem inscritos na lista de espera. Indicam também a necessidade de se pesquisarem novas opções de tratamento. O fígado é o único órgão de mamíferos capaz de se regenerar, ou seja, de promover hipertrofia e hiperplasia do tecido sadio remanescente. Essa característica fez com que se desenvolvessem estudos sobre o controle desse crescimento celular, como forma de tratamento da falência hepática^{4,11}. Dentre as opções terapêuticas não invasivas, a oxigenoterapia hiperbárica (OXTH) tem sido uma das mais promissoras, e a partir dos anos 1990 bastante investigada^{6,8,14,15,18,19}. A oxigenoterapia hiperbárica consiste na inalação de oxigênio a 100%, sob pressão de duas a três atmosferas, em câmaras especiais, por isso denominadas câmaras hiperbáricas¹⁸. A oxigenoterapia hiperbárica tem sido empregada com sucesso no tratamento de diversas doenças, agudas e crônicas, e em algumas síndromes, tendo sido regulamentada no Brasil pelo Conselho Federal de Medicina, em 1995³. Todavia, na área de hepatologia, poucos são os estudos encontrados na literatura envolvendo doentes em estágio avançado, em lista de espera para transplante hepático. No Brasil, estima-se que o tempo entre inclusão em lista de espera e transplante seja aproximadamente de 20 meses, intervalo que tem inviabilizado o transplante para vários pacientes⁹. Uma tentativa de tornar o processo de transplante mais justo foi realizada em 2005 pelo Ministério da Saúde ao determinar que o

critério de prioridade para esse procedimento deve ser a gravidade do caso clínico, e não o tempo de espera em lista¹³.

O objetivo do estudo foi avaliar, de forma preliminar, os efeitos hematológicos, bioquímicos e clínicos antes e após sessões de oxigenoterapia hiperbárica de pacientes em lista de espera para transplante hepático.

MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo, de intervenção, no Departamento de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), o qual se constitui em um serviço de referência para tratamento e acompanhamento de pacientes com doenças hepáticas em estágio avançado.

Foram incluídos 10 pacientes com as seguintes características: encaminhados ao Ambulatório de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do HC-UFPE; faixa etária entre 20 e 65 anos, independente de gênero; inscrito como receptor de fígado na lista de espera para transplante; portador de doença hepática por cirrose; MELD igual ou maior que 15; resultado de dosagem de alfa-fetoproteína não compatível com tumor hepático; resultado de ultrassonografia hepática não compatível com tumor hepático; e por fim, ausência de qualquer das enfermidades que contraindicam a oxigenoterapia hiperbárica. Ela foi realizada em câmara hiperbárica da marca Multiplace Marno®, em dias alternados, totalizando nove sessões, com duração de 60 minutos, em atmosfera de oxigênio a 100%, sob pressão de 2,8 atmosferas absolutas. As variáveis de análise foram: avaliações bioquímicas, hematológicas e clínicas realizadas antes e após nove sessões de OXTH, compreendendo: hematimetria, hemoglobimetria, hematócrito, leucometria absoluta e relativa, trombocitometria, dosagens de alanina-aminotransferase, aspartato-aminotransferase, gama-glutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, creatinina, uréia, proteínas totais, albumina, globulina e razão normalizada internacional de coagulação (INR). Foram observadas: ocorrência de ascite, peritonite bacteriana espontânea, prurido, encefalopatia e hemorragia digestiva, além do cálculo do Child-Turcotte-Pugh⁵ e MELD⁹. Os achados prévios à intervenção foram chamados de basais, enquanto os posteriores, finais. Os dados estatísticos foram analisados com o programa Statistical Package for Social Sciences, apresentados sob a forma de tabelas de distribuição de frequência, com cálculo da média e desvio-padrão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

RESULTADOS

Dos 10 pacientes analisados, seis (60%) eram do gênero masculino e quatro do feminino, com média de idade igual a $59,00 \pm 1,84$ anos, variando de 52 e 66 anos. Os índices prognósticos e parâmetros laboratoriais dos pacientes estão descritos nas Tabelas 1 e 2. Três (30%) apresentaram diminuição no número e intensidade de episódios de encefalopatia. Não foram evidenciados quadros de peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva ou alteração do grau de ascite. Dois (20%) referiram discreta melhora do prurido. Quatro (40%) relataram sensação de bem-estar por algumas semanas após sessões de oxigenoterapia hiperbárica.

TABELA 1 - Valores médios da alfa-fetoproteína e dos índices prognósticos dos pacientes submetidos à oxigenoterapia hiperbárica

	Basal	Final
Alfa-fetoproteína sérica (ng/mL)	6,763 \pm 1,824	*
Índice de Child-Turcotte-Pugh		
A (soma 5 a 6 pontos)	2	1
B (soma de 7 a 9 pontos)	3	5
C (soma de 10 a 15 pontos)	5	4
Índice prognóstico de MELD		
5 – 10	1	-
10 – 15	-	1
15 – 20	9	9

*Medida não realizada

TABELA 2 - Parâmetros laboratoriais dos pacientes submetidos a oxigenoterapia hiperbárica.

Parâmetros laboratoriais	Basal	Final
Creatinemia	0,85 \pm 0,05	0,95 \pm 0,12
Gama-glutamilttransferase (GGT) (UL)	98,86 \pm 36,86	98,67 \pm 22,15
Fosfatase alcalina (U/L)	175,31 \pm 52,17	210,67 \pm 67,46
Proteínas totais (g/dL)	6,84 \pm 0,20	7,40 \pm 0,12
Albumina (g/dL)	2,96 \pm 0,14	2,91 \pm 0,21
Bilirrubina total (mg/dL)	3,77 \pm 0,59	2,67 \pm 0,40
Hemoglobinometria	12,59 \pm 0,31	12,50 \pm 0,35
Hematócrito	36,79 \pm 1,14	36,27 \pm 0,91
Leucometria	4374,44 \pm 360,88	4100,00 \pm 754,98
Trombocitometria (por mm ³ - contador Coer)	112333 \pm 19303	93666 \pm 112914
INR	1,73 \pm 0,07	1,58 \pm 0,10

DISCUSSÃO

Todo paciente com doença hepática cujo tempo de vida após transplante seja aumentado, deveria ser submetido a esse procedimento, sem lista de espera, no momento mais adequado do curso de sua doença e, portanto, com as melhores chances de ter sua qualidade de vida resgatada¹⁰. A evolução ruim dos pacientes em

lista de espera estimula investigadores na utilização da oxigenoterapia hiperbárica para portadores de doenças hepáticas em estágio avançado em lista, como forma de melhorar seu estado e sua qualidade de vida, permitindo, talvez, sua chegada ao transplante em boa condição. Apesar de alguns trabalhos enfatizarem o aumento na velocidade de regeneração hepática e melhora de função hepática em situações graves, inclusive trombose de artéria hepática pós-transplante, não foram observadas alterações objetivas¹⁹. Os parâmetros laboratoriais e índices prognósticos não apresentaram melhora significativa, contrariando o que alguns autores afirmam sobre melhora de níveis de algumas enzimas após utilização de oxigenoterapia hiperbárica^{8,14,15,18}. Também não encontrou-se aqui melhora que pudesse alterar o MELD, bem como o Child de modo significativo. Alguns dos achados subjetivos, como os observados em relação à melhora na intensidade do prurido e frequência dos episódios da encefalopatia, foram relatados. A chamada sensação de bem-estar ou melhora referida por poucos pacientes e familiares, apesar de subjetivos, chamam a atenção. Salienta-se o caso de uma paciente com síndrome hepato-pulmonar que obteve melhora do nível de consciência, pressão e saturação de oxigênio, tornando-se inclusive relato de caso⁷. Seria a oxigenoterapia hiperbárica efetiva na melhora da qualidade de vida desses pacientes? Pode se tornar tratamento ponte, particularmente para os pacientes com síndrome hepato-pulmonar, à espera pelo transplante hepático? Novas pesquisas serão necessárias, devendo estes achados estimularem outras pesquisas para responder esses e outros questionamentos.

CONCLUSÃO

A oxigenoterapia hiperbárica pode melhorar a função hepática na cirrose e ajudar a controlar as complicações relacionadas à insuficiência hepática na avaliação pré-operatória para transplante de fígado.

REFERÊNCIAS

1. Angelico M, Gridelli B, Strazzabosco M. Practice of adult liver transplantation in Italy recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Digestive Liver Dis.* 2005; 37:461-7.
2. Castro e Silva O, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Ramalho FS, Dal Sasso K, Tolentino E, Mente ED, França AVC, Martinelli ALC. Liver transplantation: indication and survival. *Acta Cir Bras.* 2002;17(3):83-91.
3. Conselho Regional de Medicina, 1995.
4. Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatology.* 2000;32:19-31.
5. Forman L, Lucey M. Predicting the prognosis of chronic liver disease: An evolution from Child to MELD. *Hepatology.* 2001;33:473-5.
6. Jain KK. HBO in diseases of the liver. *The text book of hyperbaric Medicine.* 2005;1(2-3):326-8.
7. Kreimer F, Sena B, Ferraz A, Campos J, D'Albuquerque, Araújo-Jr GC, Ferraz E. Efeito da oxigenoterapia hiperbárica: relato de caso de paciente com síndrome hepato-pulmonar em lista de espera para transplante hepático. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2010; 23(2): 132-4.
8. Liu W, Zhao W, Lu X, Zheng X, Luo C. Clinical pathological study of treatment of chronic hepatitis with hyperbaric oxygenation. *Chin Med J (Engl).* 2002 Aug;115(8):1153-7.

9. Massarolo PCB, Fernandes JH, Millan LS, Inacio CAF, Rodrigues Junior, AJ, Mies S. Efeito da escala MELD na mortalidade após o transplante de fígado. *J Bras Trans*. 2003; 6:14-20.
10. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S69-73.
11. Michalopolus GK, Defrances MC. Liver regeneration. *Science*. 1997;276:60-6.
12. Mies S. Transplante de fígado. *Rev Ass Med Brasil*. 1998;44(2):127-34.
13. Ministério do Trabalho. Brasil. Portaria nº 397, de 09 de outubro de 2002. Aprova a Classificação Brasileira de Ocupações - CBO / 2002, para o uso em todo território nacional e autoriza a sua publicação. Brasília: Ministério do Trabalho, 2002.
14. Nagamine K, Kubota T, Togo S, Nagashima Y, Mori M, Shimada H. Beneficial effect of hyperbaric oxygen therapy on liver regeneration after 90% hepatectomy in rats. *Eur Surg Res*. 2004 Nov-Dec;36(6):350-6.
15. Ozdogan M, Ersoy E, Dundar K, Albayrak L, Devay S, Gundogdu H. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation on liver regeneration in cirrhosis. *J Surg Res*. 2005 Dec;129(2):260-4.
16. Rosário RCV. Estudo sobre os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica em ratos com hipertensão porta induzida: avaliação da mortalidade, peso e histologia hepatoesplênica. Disponível em: http://www.medicina.ufmg.br/cpg/resumos2004/Ricardo_costa_cir_mestrado.htm. Acesso em 18/06/2005.
17. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, Gangarosa LM, Brown A, Ringel Y, Shaheen NJ, Sandler RS. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004 May;126(5):1448-53.
18. Tolentino EC, Ferez O, Oliveira GR, Ramalho FS, Ramalho LNZ, Zucoloto S, Castro e Silva Jr. O. Oxigenoterapia hiperbárica e regeneração hepática. *Acta Cir Bras*. 2003; 18(suppl. 5):4-5.
19. Uwagawa T, Unemura Y, Yamazaki Y. Hyperbaric oxygenation alter portal vein embolization for regeneration of the predicted remnant liver. *J Surg Res*. 2001;100(1):63-8.