



PAULA JULIANO LOPES

**RELAÇÃO DOS NÍVEIS DE MAGNÉSIO SÉRICO E ENCEFALOPATIA
HEPÁTICA NO PERÍODO IMEDIATO AO TRANSPLANTE DE FÍGADO**

***CORRELATION BETWEEN SERUM MAGNESIUM LEVELS AND HEPATIC
ENCEPHALOPATHY IN IMMEDIATE POST LIVER TRANSPLANTATION
PERIOD***

CAMPINAS

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

Paula Juliano Lopes

**RELAÇÃO DOS NÍVEIS DE MAGNÉSIO SÉRICO E ENCEFALOPATIA
HEPÁTICA NO PERÍODO IMEDIATO AO TRANSPLANTE DE FÍGADO**

Orientadora: Prof. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

***CORRELATION BETWEEN SERUM MAGNESIUM LEVELS AND HEPATIC
ENCEPHALOPATHY IN IMMEDIATE POST LIVER TRANSPLANTATION
PERIOD***

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Master's dissertation presented to the Surgery Sciences Postgraduation Programme of the School of Medical Sciences of the University of Campinas to obtain the MSc grade in Sciences

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO

DEFENDIDA PELA ALUNA PAULA JULIANO LOPES E ORIENTADA PELA

PROF. DRA. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN.

Assinatura Orientador

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

L881r	<p>Lopes, Paula Juliano, 1985 - Relação dos níveis de magnésio sérico e encefalopatia hepática no período imediato ao transplante de fígado / Paula Juliano Lopes. – Campinas, SP : [s.n.], 2012.</p> <p>Orientador : Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Complicações pós-operatórias. 2. Manifestações neurológicas. 3. Encefalopatia hepática. 4. Fígado - Transplante. 5. Magnésio. I. Boin, Ilka de Fátima Santana Ferreira. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
-------	---

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Correlation between serum magnesium levels and hepatic encephalopathy in immediate post liver transplantation period.

Palavra-chave em inglês:

Postoperative complications

Neurologic manifestations

Hepatic encephalopathy

Liver transplantation

Magnesium

Área de Concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin [Orientador]

Renato Ferreira da Silva

Jazon Romilson de Souza Almeida

Data da defesa: 31-07-2012

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Banca Examinadora da Defesa de Mestrado
Paula Juliano Lopes

Orientador: Profa. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin - 

2. Prof(a). Dr(a). Jazon Romilson de Souza Almeida - 

3. Prof(a). Dr(a). Renato Ferreira da Silva - 

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31/07/2012

Dedico este trabalho aos meus familiares, noivo, amigos e irmãos,
que por suas constantes orações e apoio me deram
forças para concluir mais essa etapa.

AGRADECIMENTOS

- À Deus, meu Pai, minha força e suprimento em todos os momentos.
- Aos meus pais e família pelo constante estímulo e encorajamento.
- À Dra. Ilka pelo ensino, orientação e amizade em todo este período.
- À equipe de transplante de fígado.
- À CAPES pelo auxílio durante este trabalho.
- À Dra. Raquel Stucchi, à psicóloga Maria Isabel Warwar, à fisioterapeuta Aurea Maria Oliveira da Silva, à biomédica Ana Carolina Guardia, às enfermeiras Elizabete Yoko Udo e Maria de Fátima Trovato Mei, à auxiliar administrativa Deuselina Ventrilio Lopes.
- À Secretária de Pós Graduação Juliana Rampazzo
- Ao Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da Unicamp.

RESUMO

RESUMO

O transplante de fígado é um procedimento complexo que interfere em múltiplas funções do organismo podendo ocorrer complicações de diversas dimensões. Estudos revelam porcentagens variadas de complicações do sistema nervoso entre 8 – 47% dos casos e podem incluir encefalopatia, problemas cerebrovasculares, infecções e neurotoxicidade induzida por imunossupressores, sendo que a maioria destes casos ocorre na primeira semana de pós-operatório..

O objetivo do estudo foi verificar a relação entre o valor de magnésio sérico e o desenvolvimento de encefalopatia no período imediato ao transplante de fígado.

Para realizar a pesquisa, foram coletados dados dos pacientes e doadores presentes em prontuários médicos de pacientes que tenham sido submetidos a transplante de fígado nos anos de 2007 a 2009. Os valores dos níveis de magnésio sérico dos sete primeiros dias de internação foram comparados com a referência laboratorial presente nos resultados revelados pelo laboratório do Hospital de Clínicas da Unicamp. O critério de West Haven foi usado para classificar se o paciente apresentava ou não encefalopatia hepática.

Verificou-se que apenas o valor do magnésio no pós transplante foi o risco para que ocorresse a encefalopatia hepática ($p = 0.0489$). Quanto menor o valor do nível de magnésio sérico maior foi o risco de ocorrência de encefalopatia hepática ($RR = 3.718$; $IC95\% : 1.001-13.699$).

Como conclusão verificou-se a importância da hipomagnesemia como fator preditivo do aumento do risco de aparecimento da encefalopatia hepática no pós transplante imediato de fígado.

ABSTRACT

Liver transplantation is a complex procedure that interferes in multiple body functions and complications can occur in several dimensions. Studies have shown varying percentages of the nervous system complications from 8 to 47% of cases and may include encephalopathy, cerebrovascular problems, infections and neurotoxicity induced by immunosuppressive drugs, with the majority of these cases occurs in the first week after surgery.

The objective was verify the correlation between the level of serum magnesium and the development of encephalopathy in the immediate post transplant period.

To conduct the survey, the donor's and receptor's data from patients submitted to liver transplantation were collected in the medical transplant patients' records from 2007 to 2009. The levels of serum magnesium to in the first seven days of hospitalization were compared with the reference laboratory results by the Clinical Hospital of Unicamp. The West Haven criteria was used to classified if the patient have or not hepatic encephalopathy.

It was found that only the levels of serum magnesium in post transplant was the risk for hepatic encephalopathy occurrence ($p = 0.0489$). The lower value of magnesium increased the risk of hepatic encephalopathy (RR=3.718; IC95% : 1.001-13.699).

In conclusion, we verified the importance of hypomagnesemia as predictive factor for hepatic encephalopathy increasing after liver transplantation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	acidente vascular cerebral
CH	cirrose hepática
CHC	carcinoma hepato celular
CTP	classificação de Child-Turcotte-Pugh
EH	encefalopatia hepática
HVB	hepatite por vírus B
HVC	hepatite por vírus C
IC	intervalo de confiança
MELD	Model for end-stage liver disease
mEq/l	miliequivalente por litro
Mg	magnésio
mg	miligramas
ml/kg/dia	mililitro/kilograma/dia
ng/dl	nanograma/decilitro
PAF	polineuropatia amiloidótica familiar
RR	risco relativo
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
TCE	trauma crânio encefálico
TH	transplante hepático

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Causas de morte encefálica dos doadores.....36

Gráfico 2. Diagnósticos de cirrose hepática observados antes do transplante de fígado.....38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Definição de Child - Turcotte (CTP) modificada por Pugh et al 1973.....	28
Tabela 2. Classificação de Child - Turcotte (CTP) modificada por Pugh et al 1973.....	28
Tabela 3. Resultados do teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas.....	40
Tabela 4. Análise univariada dos resultados das regressões de Cox para estudo dos fatores associados à encefalopatia hepática.....	41

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	x
LISTA DE GRÁFICOS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVO.....	22
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	24
4. RESULTADOS.....	35
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÃO.....	52
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXOS.....	61

1. INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é um dos procedimentos mais complexos da cirurgia moderna, pois interfere em múltiplas funções do organismo. O primeiro relato de TH, em animal de experimentação, ocorreu em 1955 em Nova York (EUA). Em 1963, a equipe de Thomas Starzl realizou a primeira tentativa de TH ortotópico em humanos, sem sucesso. O primeiro resultado de sucesso foi obtido em 1967 em uma criança que veio a falecer 13 meses depois ⁽¹⁾. No final de 1969 havia a descrição de 33 transplantes no mundo e ao longo da década de 70, outras equipes começaram a realizar a cirurgia, entretanto apenas 10-20% sobreviviam ao ato operatório ⁽¹⁾.

No Brasil as primeiras cinco tentativas de TH ocorreram no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo ⁽¹⁾. Todos os pacientes faleceram no primeiro mês. O conhecimento médico, entretanto evoluiu muito nesta época, principalmente no que se refere ao uso de imunossuppressores, atuação biológica dos medicamentos, metabologia, infectologia, terapia intensiva, melhora da técnica cirúrgica e anestesiologia ^(1,2).

Em 1983, ocorreu a “National Institutes of Health Consensus Development Conference” a fim de discutir e determinar aspectos da modalidade de TH nesta época. Nesta reunião concluiu-se que o TH deveria ser considerado um procedimento terapêutico indicado para pacientes portadores de hepatopatias crônicas terminais, sem alternativa de tratamento ⁽¹⁾.

O primeiro transplante com sobrevida de 13 meses foi realizado pelo Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em 1985. O segundo grupo a realizar a cirurgia com sucesso foi o Instituto da Criança em 1989 ^(1,3). A partir daí diversos grupos passaram a realizar o procedimento sendo hoje cerca de 70 centros que realizaram ou realizam TH no Brasil ⁽¹⁾.

Sendo a cirurgia de transplante muito complexa, é natural que ocorram complicações de diversas dimensões. Estudos revelam porcentagens variadas de complicações do sistema nervoso de 8 – 47% dos casos e podem incluir encefalopatia hepática (EH), problemas cerebrovasculares, infecções e neurotoxicidade induzida por imunossupressores. Sendo que a maioria destes casos ocorre na primeira semana de pós-operatório ⁽⁴⁾.

Complicações neurológicas no pós TH tem sido investigadas ao longo dos anos por vários pesquisadores e a EH aparece como a complicação mais comum nas pesquisas ⁽⁴⁾. No trabalho de Bronster et al. ⁽⁵⁾, 20.1% dos pacientes apresentaram complicações neurológicas após o TH sendo que a EH foi a complicação mais comum (11.8%). Yilmaz et al. ⁽⁶⁾ apresentou um dado de 16% dos pacientes com complicações neurológicas.

Ghaus et al. ⁽⁷⁾ verificaram EH em 71% dos pacientes no pós transplante imediato. Neste estudo ainda verificou-se a associação estatisticamente significativa apenas da hipomagnesemia com o desenvolvimento de complicações neurológicas, entretanto estas foram avaliadas de maneira a incluir todas as complicações do sistema nervoso. Thompson et al. ⁽⁸⁾ em 1984 já descreviam que a hipomagnesemia poderia causar uma série de problemas neurológicos.

Kim et al. ⁽⁹⁾, verificaram que complicações neurológicas também foram encontradas em 15,4% dos pacientes que foram submetidos a transplante intervivos.

Ardizzone et al. ⁽¹⁰⁾ descreveram em seu estudo que mais de 80% dos pacientes que realizam TH apresentam algum grau de EH no período do pós transplante podendo

durar até um mês após a cirurgia. Os autores verificaram que a ocorrência de EH no pós transplante pode ter causa multifatorial ou ainda não ter sido determinada.

Dhar e Human ⁽¹¹⁾ analisaram uma série de estudos que demonstraram a incidência de complicações neurológicas após o TH. Entre eles estão o de Vecino et al. ⁽¹²⁾ que verificaram a presença de complicações neurológicas em 53% dos pacientes, sendo 16% EH. Lewis e Howdle ⁽¹³⁾ encontraram resultado de 26% de complicações neurológicas com 10% de EH. Saner et al. ⁽¹⁴⁾ obteve um resultado semelhante ao anteriormente dito com 27% de complicações neurológicas sendo 19% referentes a EH. Dhar et al. ⁽¹⁵⁾ em que verificou 31% de complicações neurológicas sendo 28% destas, EH, o que tinha como preditor, a presença de EH no momento do transplante.

Este mesmo estudo ainda relata alguns fatores que podem causar EH no pós TH dentre eles toxicidade causada por drogas como imunossupressores, falência de órgãos, seps e distúrbios eletrolíticos decorrentes de cálcio, sódio, glicose e magnésio que é o motivo da nossa pesquisa. Senzolo et al ⁽¹⁶⁾ e Mazariegos ⁽¹⁷⁾ confirmaram fatores similares para o aparecimento de complicações neurológicas e EH.

Saner et al. ⁽¹⁸⁾ analisaram 167 pacientes que haviam sido submetidos a TH com doadores vivos e verificou a presença de complicações neurológicas em 17% dos pacientes. A porcentagem de pacientes com EH foi de 48%.

Existem ainda estudos que verificaram a associação de complicações neurológicas e imunossupressores tais como os de Guarino et al. *apud* Guarino et al. ⁽¹⁹⁾ e o de Wijdicks, et al. ⁽²⁰⁾ pelo uso de ciclosporina e tacrolimus respectivamente. Sirolimus e micofenolato são os outros imunossupressores que podem causar neurotoxicidade. O mecanismo de neurotoxicidade dos imunossupressores ainda não é bem definido ^(19,21).

No estudo de Balderramo et al. ⁽²²⁾ os autores verificaram que 17,7% dos pacientes desenvolveram precocemente neurotoxicidade pelos imunossupressores o que pode gerar manifestações neurológicas. Estes mesmos autores obtiveram um dado de que 35,7% dos seus pacientes apresentaram hipomagnesemia, entretanto este dado não foi relacionado com a presença de complicações neurológicas.

O estudo de Raj et al. ⁽²³⁾ verificou que 59,3% dos pacientes que realizaram TH apresentaram hipomagnesemia até 20 dias após a cirurgia.

A EH é a complicação neurológica mais comum no pós-transplante ⁽⁷⁾. É um problema cerebral associado a disfunções neuropsicológicas que ocorre pela falência hepática aguda ou crônica. Os sintomas são déficits nas habilidades psicomotoras e confusões mentais, podendo levar os pacientes a coma, edema e hipertensão intracraniana ^(13,24-26).

A classificação atual da EH proposta no Congresso Mundial de Gastroenterologia em 1998, realizado em Viena, é baseada no tipo da disfunção hepática, na duração das manifestações neurológicas e nas características específicas⁽²⁷⁾.

O critério de West Haven é o mais recomendado para verificar a severidade da EH e é determinado por uma escala dividida em graus ⁽²⁸⁾:

- Grau 0: Sem mudanças detectáveis na personalidade ou no comportamento
- Grau 1: Diminuição da atenção, distúrbios do sono, alterações de humor, pode haver asterix.
- Grau 2: Letargia ou apatia, desorientação, amnésia de tempos recentes, dificuldades na fala, asterix evidente.

- Grau 3: Sonolência, confusão, desorientação no espaço, comportamentos estranhos, geralmente não há asterix.
- Grau 4: Coma. Não há resposta verbal, nem visual.

Na prática clínica, pode-se verificar a presença de EH através de entrevista com o paciente e de testes específicos que caracterizam o grau de EH apresentado ^(13,24-26).

Estudos comprovaram que a EH reduz a expectativa de vida dos pacientes e pode influenciar negativamente na qualidade de vida ⁽²⁶⁾.

Existem muitas teorias sobre a patogenia da EH, entre elas está a que compostos nitrogenados (amônia) produzidos pela bactéria *Helicobacter pylori* derivados do intestino que podem prejudicar as funções cerebrais ^(29,30). A erradicação da bactéria entretanto, não interferiu na diminuição dos níveis de amônia nos pacientes como verificado por estudos ⁽³⁰⁾.

Alterações orgânicas periféricas e alterações na comunicação intracelular cerebral também podem contribuir para o desenvolvimento de EH.

As causas mais comuns da encefalopatia pós-transplante são múltiplas incluindo anorexia, falha primária do enxerto, falência renal, rejeição do órgão, sepse e medicamentos ^(13,24-26).

Um estudo que avaliou diversos fatores pré e pós operatório revelou que existe uma associação significativa apenas entre a hipomagnesemia e o desenvolvimento de complicações neurológicas, abrangendo todas elas, no pós-transplante hepático ⁽⁷⁾, o que pode afetar a morbidade e mortalidade dos pacientes ^(1,31). Thompson et al. ⁽⁸⁾ em 1984

já descrevia que a hipomagnesemia poderia causar uma série de problemas neurológicos.

O magnésio é um mineral essencial, sem o qual o ser humano não conseguiria realizar diversas funções de transporte e recepção celular, sinal nervoso, atividades enzimáticas, metabolismo de energia, síntese de ácidos nucleicos e proteínas além de proteger as membranas biológicas^(32,33).

O desenvolvimento da deficiência de magnésio normalmente está relacionado com distúrbios de absorção intestinal do magnésio e/ou aumento da excreção renal. Os sintomas típicos da deficiência de magnésio são anorexia, náusea, vômitos, letargia. Em deficiências mais severas, podem ocorrer parestesia, câimbras, irritabilidade, deficiência de atenção e confusão mental^(32,33).

Como já dito anteriormente, estudos constataram a relação entre hipomagnesemia e EH no pós-transplante, necessitando, entretanto de maiores conclusões a esse respeito.

2. OBJETIVO

Verificar a relação entre o valor do nível de magnésio sérico de pacientes submetidos a transplante hepático e o aparecimento de encefalopatia hepática no período do pós-transplante imediato.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Trata-se de um trabalho exploratório, analítico realizado de modo retrospectivo baseada em um banco de dados de prontuários médicos dos pacientes submetidos a TH no período de 2007 a 2009. O trabalho foi aprovado como adendo a outro projeto pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp sob o número 0136.0146.000-06.

O local de realização da pesquisa foi na Unidade de Transplante Hepático no Gastrocentro do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Os dados foram coletados do período pré-imediato e pós-operatório imediato até sete dias após o transplante.

Critérios de inclusão: Os pacientes incluídos tinham idade de 18 a 75 anos e foram submetidos a TH nos anos de 2007 a 2009. Não houve discriminação em relação à técnica de reconstrução venosa realizada.

Critérios de exclusão: Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, que faleceram 48 horas após a cirurgia, que apresentavam hepatite fulminante como diagnóstico pré-transplante, aqueles que receberam enxerto duplo, que receberam enxerto reduzido e aqueles submetidos à retransplante.

As variáveis coletadas do doador e do receptor foram:

Dado do doador

- Sexo (masculino/feminino)
- Idade (anos)

- Causa da morte encefálica
 - trauma crânio encefálico (TCE)
 - anóxia
 - acidente vascular cerebral (AVC)
 - Outros

Dados do receptor

- Nome
- Registro Hospitalar
- Sexo (masculino / feminino)
- Idade (anos)
- Doença hepática pré-transplante
- Encefalopatia pré-transplante (presente ou ausente)
- Escore do *Model end-stage liver disease* (MELD) imediatamente anterior a cirurgia
- Escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) em pontos e classificados em A, B e C
- Data da cirurgia

- Valor do magnésio sérico nos primeiros sete dias de internação no pós transplante em miliequivalente por litro (mEq/l)
- Valor do sódio sérico nos primeiros sete dias de internação no pós transplante em miliequivalente por litro (mEq/l)
- Encefalopatia pós-transplante (presente ou ausente) nos sete dias de internação
- Reposição do magnésio nos primeiros sete dias de internação (sim ou não)
- Nível de imunossuppressores em ng/ml
- Óbito (sim ou não)

Os exames laboratoriais dos receptores foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp durante o período da cirurgia e os valores de normalidade dos exames são os determinados pelo laboratório e estão disponíveis na intranet do Hospital de Clínicas da Unicamp (www.intranet.hc.unicamp.br)

Definição de conceitos

A definição da EH no pré e pós transplante foi segundo West Haven ⁽²⁸⁾ como sim ou não. A definição de Child-Turcotte modificada por Pugh et al. em 1973 ⁽³⁴⁾ foi a utilizada para classificação dos pacientes.

Tabela 1. Definição de Child - Turcotte (CTP) modificada por Pugh et al 1973

Parâmetros	Valor atribuído para as variáveis		
	1	2	3
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatia	Ausente	Leve	Moderada
Albumina (g%)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirrubina (mg%)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Atividade Protombina (%)	> 70	40 – 70	< 40 ou
Tempo Protombina (seg)	1 – 4	4 – 6	> 6 ou
RNI	< 1,7	1,71 – 2,3	> 2,30

Tabela 2. Classificação de Child - Turcotte (CTP) modificada por Pugh et al 1973

CTP	Classificação
A	5 – 6 pontos
B	7 – 9 pontos
C	10 – 15 pontos

O método utilizado para analisar o magnésio sérico foi o calorimétrico azul de xilidil através do aparelho Modular Evolution da Roche. O método utilizado para analisar o sódio foi o de eletrodo de referência por íon seletivo, através do mesmo aparelho anteriormente citado.

Os valores normais de dosagem do magnésio sérico segundo o laboratório é de:

- 12-20 anos = 1.35 a 1.77 mEq/l
- Adultos = 1.30 a 2.1 mEq/l

Os valores normais de dosagem do sódio sérico segundo o laboratório é de:

- Acima de 18 anos = 136 a 145 mEq/l

A principal análise foi entre relação dos níveis de magnésio sérico com a presença dos distúrbios neurológicos relacionados à EH no pós-transplante. Não foi verificada a presença ou não de encefalopatia após a correção dos níveis de magnésio sanguíneo. Foi realizada uma análise com relação aos níveis de sódio e a presença de encefalopatia no pós transplante.

As alterações neurológicas consideradas foram:

- confusão mental
- desorientação
- amnésia
- alterações de humor

- letargia
- dificuldades de fala
- asterix
- coma

Não foram utilizados os graus de classificação da EH pela ausência da classificação nos prontuários médicos que apenas relatavam a presença ou ausência de encefalopatia.

Protocolo de imunossupressão usado na Unidade de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Unicamp

- **CORTICOTERAPIA SEM EVIDÊNCIA DE REJEIÇÃO AGUDA**

Adultos

Durante reperfusão hepática: 500 mg intra venoso em bolus

- DIA 1: 400 mg
- DIA 2: 200 mg
- DIA 3: 100 mg
- DIA 4: 80 mg

- DIA 5: 60 mg
- DIA 6: 40 mg
- DIA 7: 20 mg

- **IMUNOSSUPRESSÃO TACROLIMUS**

- 0,05 a 0,1 mg/kg de 12/12 horas via oral ou sonda nasoenteral

NIVEL SANGUÍNEO ESPERADO :

- Dia 1 A Dia 90: 8 a 12 ng/ml

Ingerido com uma hora de jejum

- **IMUNOSSUPRESSÃO COM CICLOSPORINA**

- 0,04 – 0,08 mg/kg/dia

NIVEL SANGUÍNEO ESPERADO :

- **C0** (nível vale/antes da próxima tomada):

- até 30 dias → 200 – 400 ng/ml

- **C2** (até 2 horas após a última tomada):

- até 30 dias → 800 – 1400 ng/ml

Ingerir com uma hora de jejum

- **IMUNOSSUPRESSÃO COM MICOFENOLATO**

INICIO:

- Acima de 30.000 plaquetas
- Acima de 3.000 leucócitos

Iniciar associado a inibidor de calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina) .

Posologia a critério clínico frente aos efeitos adversos: intolerância do trato gastrointestinal, nefropatia, bicitopenias.

- SÓDICO : 180 – 360 mg ate 8/8 horas;
- MOFETIL : 500 mg ate 8/8 horas.

- **IMUNOSSUPRESSÃO COM SIROLIMUS**

Usado como terapia de resgate para Rejeição celular aguda cortico-resistente, rejeição celular crônica e casos de neoplasias.

Associar a:

- Azatioprina 50 – 100 mg/dia
- Micofenolato
- Inibidor de calcineurina: ciclosporina 0,04 mg/kg/dia

- Tacrolimus 0,1mg/kg/dia

Níveis sanguíneos de 8 – 12 ng/ml

- **IMUNOSSUPRESSÃO COM EVEROLIMUS**

Usado como terapia de resgate para Rejeição celular aguda cortico-resistente, rejeição celular crônica.

Dosagem de:

Nível sanguíneo de 8 – 12 ng/ml

Se associado a inibidor de caucineurina: nível de 3 – 8 ng/ml

O protocolo de imunossupressão se inicia usualmente no terceiro dia de pós operatório. Foram avaliados se os pacientes que já haviam recebido imunossupressão apresentaram EH após a introdução do mesmo.

Análise Estatística

Para a comparação de proporções entre a presença ou não de EH foi utilizado o teste Qui-quadrado.

Foram realizadas comparações entre a presença de EH e o sexo, óbito, CTP, encefalopatia no pré-transplante e reposição de magnésio.

Para comparação de variáveis numéricas entre presença ou não da EH foi utilizado o teste de Mann-Whitney já que a população não era igualmente distribuída.

Realizou-se comparação da encefalopatia com variáveis numéricas como idade do paciente, MELD, valor do magnésio sérico, valor do sódio sérico e idade do doador.

Para identificar fatores associados com a presença de EH foi utilizada a análise de regressão de Cox univariada e múltipla. O processo de seleção de variáveis empregado foi o “*stepwise*” ou “passo a passo”. As variáveis analisadas foram sexo, encefalopatia pré-transplante, CTP, idade, MELD, sexo do doador, idade do doador e mediana dos valores do magnésio sérico e sódio sérico até o primeiro evento de EH.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

Em relação aos doadores

Entre os 83 doadores, 57% eram do sexo masculino e 43% do sexo feminino.

A mediana de idade dos doadores foi de 38 (11 – 68) anos.

Entre as causas de morte encefálica encontramos 53% por AVC, 35% por TCE, 1% por anóxia e 11% outras causas (Gráfico 1).

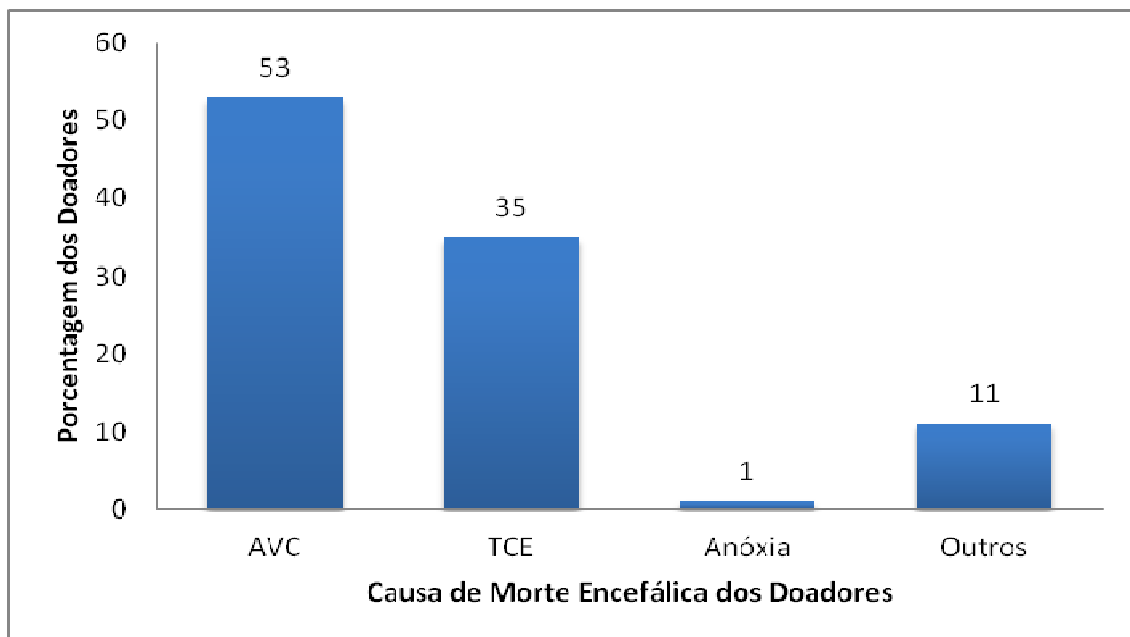


Gráfico 1. Causas de morte encefálica dos doadores (AVC = acidente vascular cerebral; TCE = trauma crânio encefálico).

Em relação aos receptores

Dentre os 83 pacientes avaliados, 20,5% eram do sexo feminino e 79,5% do sexo masculino.

A mediana de idade dos pacientes foi de 50 (18.00 – 71.00) anos.

A mediana dos valores do MELD foi de 24 (14.00 – 39.00).

Os diagnósticos mais frequentes foram cirrose por álcool (17%), cirrose por álcool e hepatite C (16%), hepatite C e câncer (15%), hepatite C (12%), cirrose por álcool e hepatite C mais câncer (10%) e cirrose criptogênica (6%). Os outros diagnósticos foram de menores porcentagens nos pacientes (Gráfico 2).

O óbito ocorreu em 31,3% dos pacientes até a data da análise.

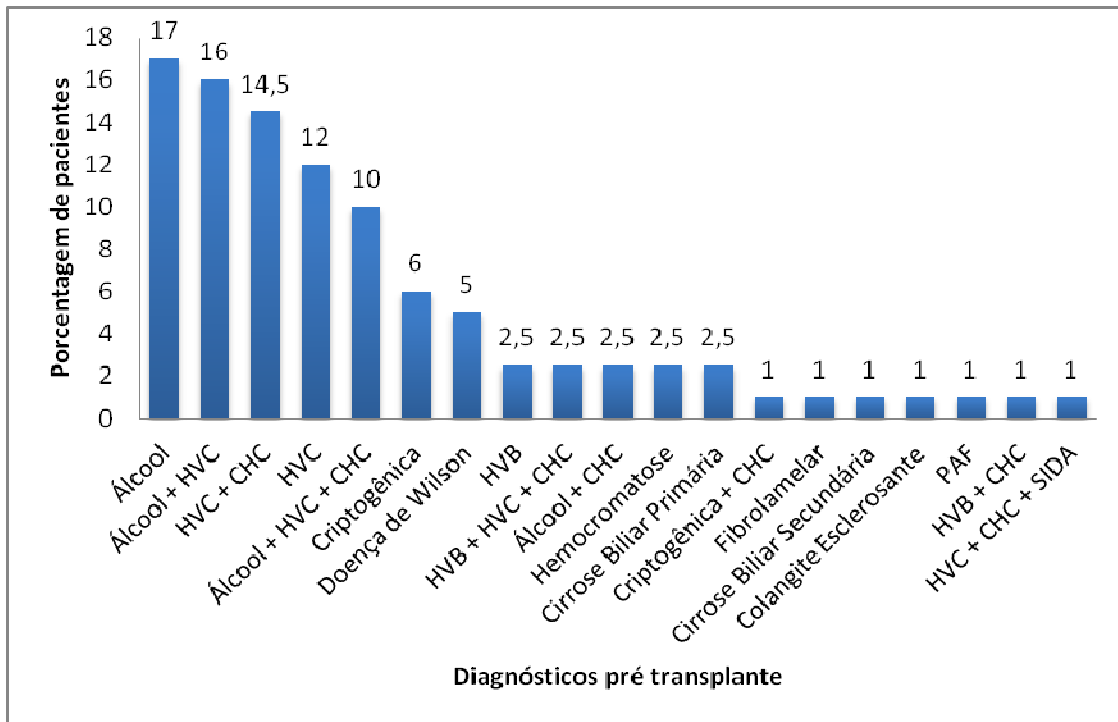


Gráfico 2. Diagnósticos de cirrose observados antes do transplante de fígado (PAF = poliamiloidose familiar; HVB = hepatite por vírus B; HVC = hepatite por vírus C; CHC = carcinoma hepatocelular; SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida)

Com relação a classificação de Child-Turcotte-Pugh vimos que 57,8% dos pacientes foram classificados como C; 22,9% como B e 19,3% como A.

Foi realizada uma análise descritiva e comparações entre a presença de EH (considerando o primeiro dia em que o episódio acontece). Não houve relação significativa entre a presença de EH e as seguintes variáveis : sexo ($p = 0.59$), óbito ($p = 0.29$), CTP ($p = 0.35$), e a presença de EH no período pré-transplante ($p = 0.73$).

Com relação aos imunossupressores, foram avaliados se os pacientes que receberam imunossupressores apresentaram EH após a introdução do mesmo. Apenas quatro (4,8%) do total de pacientes apresentaram EH já em uso de algum tipo de

inibidor de calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina) ou de inibidores de base purínicas (azatioprina e micofenolato), embora todos já tivessem recebido doses de corticoterapia desde a reperfusão do enxerto conforme o protocolo utilizado em nossa unidade de transplante. Todos os níveis de imunossupressores foram abaixo do esperado.

Pelo teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas verificou-se que o valor de magnésio nos pacientes que apresentaram EH, observou-se menores valores de magnésio sanguíneo (1,4 mEq/l) em relação aos que não apresentaram encefalopatia (1,6 mEq/l). Com relação ao sódio para os pacientes que apresentaram encefalopatia, os valores de sódio foram maiores (146,3 mEq/l) do que nos pacientes que não apresentaram (143 mEq/l) mesmo não apresentando significância clínica.

As variáveis de idade, MELD e idade do doador, não apresentaram diferença quando comparados os dois grupos (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados do teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas

Encefalopatia Hepática	Variáveis	Mínimo	Mediana	Máximo	p – valor
Ausente/Presente N= 44/N = 39	Idade	18/26	50/51	71/71	0,1555
	Receptor				
	MELD	14/16	24/23	39/36	0,8831
	Mg	1,0/0,9	1,6/1,4	2,8/1,9	0,0056
	Na	135/139	143/146,3	161/158	0,0050
	Idade doador	14/11	36,5/41	68/61	0,1441

(MELD = model end-stage liver disease; Mg = magnésio; Na = Sódio)

Na análise de regressão de Cox univariada e múltipla (Tabela 4), pelo processo de seleção de variáveis “*stepwise*” ou “passo a passo” apenas a variável magnésio se caracterizou como um fator de risco associado à encefalopatia ($p = 0.0489$). Dessa maneira, quanto menor a medida do magnésio, maior foi o risco de ocorrência de encefalopatia (Risco = 3.718, IC 95%, 1.001; 13.699).

Tabela 4. Análise univariada e múltipla dos resultados das regressões de Cox para estudo dos fatores associados à encefalopatia hepática

Variável	Referencia	p-valor	Risco	IC 95%
Sexo	M x F	0.6954	1.177	0.520; 2.668
EH	Sim x Não	0.7993	1.085	0.578; 2.036
Pré-transplante				

RESULTADOS

CTP B x A	B x A	0.4558	1.516	0.508; 4.523
CTP C x A	C x A	0.2971	1.667	0.638; 4.354
Idade		0.1681	1.021	0.991; 1.053
MELD		0.8128	0.992	0.930; 1.059
Sexo doador	F x M	0.9782	1.009	0.536; 1.900
Idade doador		0.3590	1.010	0.989; 1.032
Valor Mg		0.0489	0.269	0.073; 0.993
Valor Na		0.0503	1.063	1.000; 1.130

(MELD = model end-stage liver disease; CTP = Child-Turcotte-Pugh; EH = Encefalopatia Hepática; Mg = magnésio; Na = Sódio; M = masculino; F = feminino; IC = intervalo de confiança)

5. DISCUSSÃO

A EH é a complicação neurológica mais comum encontrada nos pacientes que realizaram transplante de fígado.

Ghaus et al. ⁽⁷⁾ revelaram que existe uma associação significativa entre hipomagnesemia e o desenvolvimento de complicações neurológicas no pós transplante hepático o que pode afetar a morbidade e mortalidade dos pacientes.

Este estudo procurou verificar esta variável como fator preditivo de encefalopatia ocorrida no pós TH.

Dentre os 83 pacientes avaliados, 20,5% eram do sexo feminino e 79,5% do sexo masculino. A mediana da idade dos pacientes foi de 50 (18 – 71) anos.

Hockerstedt et al. ⁽³⁵⁾ em um estudo para verificar neuropatia e encefalopatia no pós transplante avaliou apenas 8 pacientes que foram para transplante de fígado. Diferentemente do nosso estudo, destes pacientes avaliados 87,5% mulheres e 12,5% homens encontrando uma média de idade dos pacientes de 40 anos com variação de 34 – 54 anos. O estudo relacionado ao nosso analisou apenas 8 pacientes por isso a variação de gênero dos pacientes.

Yilmaz et al. ⁽⁶⁾ analisaram as complicações neurológicas em 107 pacientes com 62% homens e 38% de mulheres com média de idade de 38 anos e variação de 1 – 68 anos. A variação de idade neste caso abrangeu desde pacientes pediátricos até idosos, por isso podemos verificar que a média de idade foi menor do que a mediana de idade encontrada no nosso estudo.

A mediana dos valores do MELD dos nossos pacientes avaliados foi de 24 (14 – 39), maior que a dos pacientes avaliados pelo nosso serviço em outro período ⁽³⁶⁾ que identificou um valor médio do MELD de $18,37 \pm 4,67$ (8 – 36) provavelmente esta

diferença se deu porque o grupo estudado no primeiro estudo citado realizado pelo nosso serviço era maior (232 pacientes) em relação ao nosso estudo atual (83 pacientes).

Os diagnósticos mais frequentes no nosso estudo foram: cirrose por álcool (17%), cirrose por álcool e hepatite C (16%), hepatite C mais câncer (15%), hepatite C (12%), cirrose por álcool e hepatite C mais câncer (10%) e cirrose criptogênica (6%) além de outros diagnósticos com menores frequências. Diferentemente do nosso estudo, Yilmaz et al. ⁽⁶⁾ já citado anteriormente verificaram que a maioria de seus pacientes apresentava hepatite B (51,82%) seguido por hepatite C (20,43%), cirrose por álcool (7,29%) cirrose por álcool e hepatite C (5,1%) e câncer (5,1%).

Vecino et al. ⁽¹²⁾ verificaram que a maioria dos pacientes analisados (53,3%) apresentava como diagnóstico pré transplante hepatite C, seguido de 20% com cirrose por álcool e hepatite C, hepatite B e cirrose por álcool com 10% cada e cirrose biliar primária e hepatite C mais hemocromatose com 3,3% cada. As maiores indicações de transplante de fígado na Europa segundo Adam et al. ⁽³⁷⁾ são a cirrose decorrente de hepatites virais (24%) seguida de cirrose por abuso de álcool (18%). Os diagnósticos mais encontrados nos estudos relacionados foram de hepatite B e hepatite C, diferentemente do nosso estudo que encontrou a cirrose por hepatite C como causa mais comum (56%).

O óbito no nosso estudo ocorreu em 31,3% dos pacientes até a data da análise. Pruthi et al. ⁽³⁸⁾ e Coelho et al. ⁽³⁹⁾ relataram o óbito de pacientes após o transplante de fígado de 12,7% e 45,5% respectivamente. Pode-se verificar a diferença dos dados encontrados visto que os diagnósticos e o comprometimento hepático dos pacientes podem ser divergentes o que pode acarretar mais problemas no pós operatório.

Com relação ao CTP, 57,8% dos pacientes avaliados por nós foram classificados como C, B eram 22,9% e A 19,3%. Diferentemente do nosso estudo, em que houve uma distribuição dos pacientes entre as três classificações de CTP, um estudo brasileiro de Garcia et al. ⁽⁴⁰⁾ verificaram a classificação de CTP dos pacientes que realizaram transplante no seu serviço e encontraram que nenhum paciente apresentava classificação A, 42,1% eram classificados como B e 47,5% eram classificados como C. Nosso estudo encontrou pacientes com CTP classificação A, pois obtivemos pacientes com CHC que apresentavam aspectos clínicos não tão comprometidos quanto de outros diagnósticos.

Analisando os doadores no nosso estudo, 57% eram do sexo masculino e 43% do sexo feminino. Adam et al. ⁽³⁷⁾ analisaram os registros dos transplantes de fígado realizados na Europa e verificaram que a maioria dos doadores eram do sexo masculino (61%). Apenas 81% dos doadores tinham idade menor que 55 anos e 5% eram maiores que 65 anos.

A mediana de idade dos doadores foi de 38 anos (11 – 68). Um estudo publicado por Busquets et al ⁽⁴¹⁾ verificaram que a idade dos doadores na sua amostra foi de 42 anos \pm 18 (9 – 87). Semelhantemente ao nosso estudo a maioria dos doadores é do sexo masculino, pois os homens normalmente estão mais envolvidos em acidentes automobilísticos e traumas gerados por armas, ocasionando morte encefálica.

A causa da morte encefálica mais presente (53%) foi o Acidente Vascular Cerebral (AVC) seguido por Trauma Cranio Encefálico (TCE) com 35%, anóxia 1% e outras causas 11%. Boin et al ⁽³⁶⁾ identificou que a causa de morte mais comum do doador foi o TCE com 53,1% seguido de AVC com 36,2% dos doadores, o oposto verificado no mesmo serviço no período de estudo a que referimos. Essa diferença se deu provavelmente pois o perfil dos doadores no nosso estudo eram de idade mais

avançada. Busquets et al ⁽⁴¹⁾ encontrou como causa mais frequente assim como o nosso estudo o AVC (50%) seguido de TCE (41%).

A EH no período pré transplante de fígado foi verificada em 51,8% (43 pacientes) dos pacientes. Ghaus et al. ⁽⁷⁾ encontrou 17% dos pacientes que apresentavam encefalopatia no pré transplante de fígado. Podemos inferir que nossos pacientes apresentavam classificação de CTP com a maioria em C e B, o que geraria maior proporção de pacientes que apresentariam encefalopatia no pré transplante.

A encefalopatia ocorreu em 46,9% dos pacientes (39 pacientes) no pós transplante em 7 dias de análise. O primeiro episódio ocorreu em 56,4% dos pacientes no primeiro dia de internação. O primeiro episódio ocorreu no segundo e terceiro dias para 6 pacientes cada, no quarto dia para 3 pacientes e no quinto e sexto dias para 1 paciente cada. No sétimo dia não houve nenhum paciente que apresentasse o primeiro episódio de EH.

A encefalopatia foi presente em 11,8% dos pacientes no estudo de Bronster et al. ⁽⁵⁾ sendo que a maioria dos casos de encefalopatia (70%) ocorreram nas primeiras 2 semanas de pós operatório. Diferentemente do nosso estudo em que mais da metade dos casos ocorreu no primeiro dia de internação. Este dado foi diferente pois o estudo relacionado estudou 2 semanas os pacientes sem discriminar os dias em que a EH ocorreu como foi realizado no nosso estudo. Ghaus et al. ⁽⁷⁾, encontrou 62,2% dos pacientes que apresentaram encefalopatia no pós transplante de fígado, número este mais próximo ao encontrado no nosso estudo.

A mediana dos valores de sódio sérico encontrados foi de 146,3 (139 – 158) acima do valor de referência e o valor mínimo encontrado está dentro do valor de

referência. A mediana do valor de sódio de cada paciente foi relacionada com o primeiro evento de EH no pós transplante e esta relação não foi significativa.

No estudo de Ghaus et al. ⁽⁷⁾ verificaram que um paciente apresentou hiponatremia com valor de sódio de 134 mEq/l. Oito pacientes apresentaram hipernatremia com sódio de 146 a 157 mEq/l. Vinte e quatro pacientes apresentaram valores de sódio dentro da normalidade. Os valores de sódio deste estudo em questão não foram significantes quando relacionados à presença de complicações neurológicas assim como no nosso estudo.

A mediana dos valores de magnésio dos 7 dias de internação dos pacientes que apresentaram EH até o dia do primeiro episódio foi de 1,4 (0,9 – 1,9). A mediana dos valores de magnésio para os pacientes que não apresentaram encefalopatia foi de 1,6 (1,0 – 2,8). O estudo de Ghaus et al. ⁽⁷⁾ encontrou que 33,3% dos pacientes tiveram níveis anormais de magnésio sérico com média de 0,55 (0,29 – 0,68). Este mesmo estudo ainda encontrou que 16 pacientes apresentaram valores de magnésio dentro da normalidade.

Os nossos valores de magnésio tanto de pacientes que apresentaram encefalopatia, quanto de pacientes que não apresentaram, foram dentro da normalidade. Podemos verificar que mesmo níveis dentro da normalidade de magnésio puderam acarretar no desenvolvimento de encefalopatia no período imediato ao transplante de fígado.

Podemos ainda inferir que uma pesquisa que verificasse níveis de magnésio eritrocitário, mais estável e mais sensível que magnésio sérico ⁽⁴²⁾, poderia revelar melhor a relação entre baixos níveis de magnésio e o desenvolvimento de encefalopatia no pós transplante de fígado.

A reposição de magnésio ocorreu durante a internação do pós transplante após a medida dos valores laboratoriais do magnésio. Não foram verificados em estudos semelhantes à reposição do magnésio em pacientes que apresentavam valores abaixo dos normais.

Neste estudo verificou-se ainda por meio da regressão de Cox que as variáveis de sexo do paciente e do doador, idade do paciente e do doador, óbito, MELD, sódio, CTP e EH no pré transplante, não influenciaram no aparecimento de EH no pós transplante.

Ghaus et al. ⁽⁷⁾ que também avaliaram parâmetros do pré transplante com o desenvolvimento de complicações neurológicas no pós transplante verificaram fatores como: idade, sexo, níveis de magnésio, sódio, cálcio, duração da cirurgia, hipotensão presente ou ausente durante a cirurgia, sangramento de varizes esofágicas no pré transplante, presença ou ausência de ascite no pré transplante e manifestações neurológicas no pré transplante. Identificou-se que apenas os níveis de magnésio foram estatisticamente significantes com relação ao desenvolvimento de complicações neurológicas no pós transplante, as outras variáveis estudadas, não foram significantes.

Nosso estudo verificou apenas o nível de imunossuppressores, até o dia do primeiro evento de EH, encontrando apenas 4,8% dos pacientes que tiveram EH após a introdução do imunossupressor (tacrolimus). A maioria dos pacientes que apresentou EH, ainda não estava recebendo imunossuppressores quando o primeiro episódio ocorreu. Isto nos mostra que não houve relação entre o aparecimento de EH e o uso de imunossuppressores neste estudo.

Guarino et al. ⁽¹⁹⁾ identificou uma porcentagem de 10 – 30% de pacientes que apresentaram complicações neurológicas após o uso de ciclosporina. Com relação ao

tracolimus, Wijdicks et al. ⁽²⁰⁾ identificou uma porcentagem de 32% de pacientes que apresentaram complicações neurológicas em uso do imunossupressor. Guarino et al. ⁽¹⁹⁾ e Campagna et al. ⁽²¹⁾ revelaram que existe relação entre o uso de micofenolato e sirolimus com o aparecimento de complicações neurológicas em pacientes submetidos ao transplante de fígado. A diferença destes estudos para o nosso é que nosso protocolo de imunossupressão é iniciado usualmente no terceiro dia de pós operatório e como já vimos anteriormente a maioria dos pacientes apresentaram EH no primeiro dia de pós operatório.

No estudo de Diaz et al. ⁽⁴³⁾ monitorou-se o magnésio sérico durante transplantes de fígado e verificou-se que os níveis de magnésio sérico diminuíram significativamente durante o procedimento. Constataram que pacientes com CH, especialmente as de origem alcoólica são sujeitos a ter hipomagnesemia decorrente de tratamentos com diuréticos, má nutrição e diarréias. Além disso, verificaram que o aumento considerável de citrato pelas transfusões maciças de hemoderivados, quela o magnésio, o que também interfere na diminuição de seus níveis. No nosso grupo de pesquisa as transfusões são semelhantes as da literatura e transfusões maciças de hemoderivados não são utilizadas habitualmente ⁽³⁶⁾.

O presente trabalho, sendo o primeiro estudo brasileiro realizado com base nesse assunto, teve como objetivo verificar a relação entre os níveis de magnésio sanguíneo e a encefalopatia no pós transplante de fígado. A EH foi verificada em 46,9% dos pacientes. Os níveis de magnésio foram relacionados com o aparecimento de EH no pós transplante de fígado e percebeu-se que dentre as variáveis estudadas, a única que mostrou relação estatisticamente significativa com a EH no pós transplante de fígado imediato foi o nível de magnésio. Diferentemente do trabalho apresentado por Ghaus et al. ⁽⁷⁾ que verificou de maneira abrangente as complicações neurológicas e seus fatores,

este trabalho verificou apenas a associação do nível de magnésio e o aparecimento de EH.

Ainda pode-se destacar que este trabalho verificou que quanto menor o valor de magnésio sérico, maior a possibilidade de aparecimento de EH, não considerando apenas pacientes que apresentavam hipomagnesemia. Dessa forma, não necessariamente, apenas níveis abaixo do normal de magnésio podem ser preditivos do aparecimento de EH.

Nosso estudo verificou que quanto menor o valor do magnésio o risco de ocorrência de EH aumenta em mais de três vezes (RR = 3,718; IC95%: 1,001-13,699), dado este não encontrado anteriormente na literatura o que caracteriza o estudo como sendo imprescindível para próximas considerações a este respeito.

O desenvolvimento de complicações do sistema nervoso central causadas por hipomagnesemia e seus mecanismos, não estão claramente definidos e não se sabe que consequência a correção da hipomagnesemia pode trazer à recuperação e ao estado geral do paciente ⁽⁷⁾.

O estudo atual, por se tratar de pesquisa em prontuários, não pode verificar a eficiência da correção do magnésio, sendo que esta não foi realizada padronizadamente, ou seja, não havia protocolo para a correção de magnésio, não sendo esta realizada em todos os pacientes com deficiência e em alguns casos, não havia informação da realização da correção de magnésio. Desta maneira, não se pode analisar se a correção de magnésio é efetiva para evitar o aparecimento de EH.

Sabe-se que a hipomagnesemia, gerando complicações neurológicas, pode afetar negativamente na morbidade e mortalidade dos pacientes no pós transplante de fígado.

Sendo assim são necessários mais estudos para verificar o que pode ser feito para corrigir a diminuição dos níveis de magnésio, diminuindo assim as possibilidades do aparecimento de encefalopatia nos pacientes submetidos ao transplante de fígado e consequentemente, melhorando a sobrevida dos mesmos.

Pesquisas futuras poderiam relacionar o magnésio eritrocitário, que é mais estável e mais confiável que o magnésio sérico, e o aparecimento de encefalopatia no pós transplante de fígado imediato.

Como perspectiva de estudo para continuação do trabalho iremos verificar a relação dos níveis de magnésio eritrocitário com o aparecimento de EH no pós transplante de fígado bem como os efeitos da correção nos níveis de magnésio e estudar outras variáveis que podem influenciar no aparecimento da EH no pós TH.

6. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a presença de EH no pós-operatório imediato de TH está associada ao nível de magnésio sérico, aumentando em até três vezes o risco do paciente desenvolver EH.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mies S. Transplante de Fígado. *Rev Ass Med Brasil*. 1998; 44(2): 127-34.
2. Silva Jr OC, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Ramalho FS, Sasso KD, et al. Transplante de Fígado: Indicação e sobrevida. *Acta Cir Bras*. 2002; 17(3): 83-91
3. Mies S, Baia C.E.S, Almeida M.D, Della Guardia B, Ferraz LR, Lallée MP, et al. Twenty years of liver transplantation in Brazil. *Transplant Proc*. 2006; 38: 1909-10.
4. Saner FH, Nadalin S, Radtke A, Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Paul A. et al. Liver transplantation and neurological side effects. *Metab Brain Dis*. 2009; 24: 183-87.
5. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients – incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant*. 2000; 14: 1-7.
6. Yilmaz M, Cengiz M, Sanli S, Yegin A, Mesci A, Dinckan A, et al. Neurological complications after liver transplantation. *The J Intern Med Res*. 2011; 39: 1483-89.
7. Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. *J Neurol*. 2001; 248: 1042-1048.
8. Thompson CB, Sullivan KM, June CH, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *The Lancet*. 1984; 324(8412): 1116-1120.

9. Kim BS, Lee SG, Hwang S, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2007; 21: 544-47.
10. Ardizzone G, Arrigo A, Schellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, et al. Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc*. 2006; 38: 789-792.
11. Dhar R, Human T. Central nervous system complications after liver transplantation. *Neurol Clin*. 2011; 29: 943-972.
12. Vecino MC, Cantisani G, Zanotelli ML, Marrone CA, Brandão ABM, Cassal AP, et al. Alterações neurológicas em pacientes submetidos a transplante hepático: Análise de 30 casos consecutivos. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 58(2-A): 304-309.
13. Lewis M, Howdle PD. The neurology of liver failure. *Q J Med*. 2003; 96: 623-33.
14. Saner FH, Sotiropoulos GC, Gu Y, Paul A, Radtke A, Gensicke J, et al. Severe neurological events following liver transplantation. *Arch Med Res*. 2007; 38: 75-79.
15. Dhar R, Young GB, Marotta P. Perioperative neurological complications after liver transplantation are best predicted by pre-transplant hepatic encephalopathy. *Neurocrit Care*. 2008; 8: 253-58.
16. Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurological complications after solid organ transplantation. *Transplant Intern*. 2009; 22: 269-278.
17. Mazariegos GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant*. 1999; 79(1): 109-129.

18. Saner FH, Gensicke J, Damink SWMO, Pavlakovic G, Treckmann J, Dammann M, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant patients: an underestimated factor? *J Neurol*. 2010; 257: 253-58.
19. Guarino M, Benito-Leon J, Decruyenaere J, Schmutzhard E, Weissenborn K, Stracciari A. EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. *Eur J of Neurol*. 2006; 13: 2-9.
20. Wijdicks EFM, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RAF. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol*. 1994; 35: 498-501.
21. Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive-neurological complications of liver transplantation: a review. *Metab Brain Dis*. 2010; 25: 115-124.
22. Balderramo D, Prieto J, Cardenas A, Nevasa M. Hepatic encephalopathy and post-transplant hyponatremia predict early calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity after liver transplantation. *Transplant Intern*. 2011; 24: 812-19.
23. Raj D, Abreo K, Zibari G. Metabolic alkalosis after orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3: 1566-69.
24. Muniz AO, Tovo CV. A encefalopatia hepática na doença hepática crônica. *Mom. & Perspec. Saúde*. 2004 Jan/jun; 17(1): 38-48.
25. Sanches CB. Encefalopatía hepática. *Acta Med Per*. 2007; 24(1): 40-46.
26. Murena JP, Pineda LB, Gutierrez JC. Encefalopatía hepática. *Iatreia*. 2008; 21(4): 398-405.
27. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and qualification: Final

- report for the working party at the world congress of gastroenterology, Viena, 1998.
Hepatology. 2002; 35(3): 716-21.
28. Mullen KD. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 2007; 27(2): 3-9.
 29. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroeterol.* 2001; 96(7): 1968-75.
 30. Cervera JL, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatol.* 2003; 2(3): 122-30.
 31. Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig and Liver Dis.* 2007; 39: 740-47.
 32. Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. *Molec Asp of Med.* 2003; 24: 27-37.
 33. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chimica Acta.* 2000; 294: 1-26.
 34. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg.* 1973; 60: 646-48.
 35. Hockerstedt K, Kajaste S, Muuronen A, Raininko R, Seppalainen AM, Hillbom M. Encephalopathy and neuropathy in end-stage liver disease before and after liver transplantation. *J Hepatol.* 1992; 16: 31-37.

36. Boin IFSF, Leonardi MI, Luzo ACM, Cardoso AR, Caruy CA, Leonardi LS. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40 (3): 789-91.
37. Adam R, McMaster P, O'grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European liver transplant registry. *Liver Transplant.* 2003; 9 (12): 1231-43.
38. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transplant.* 2001; 7 (9): 811-15.
39. Coelho JCU, Parolin MB, Matias JEF, Jorge FMF, Canan Junior LW. Causa de obito tardio em transplantados de fígado. *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49(2): 177-80.
40. Garcia JHP, Vasconcelos JBM, Brasil IRC, Costa PEG, Vieira RPG, Moraes MO. Transplante de fígado: resultados iniciais. *Rev Col Bras Cir.* 2005; 32(2): 100-3.
41. Busquets J, Xiol X, Figueiras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation.* 2001; 71(12): 1765-71.
42. Halpern MJ. Espasmofilia. *Acta Reumatol Port.* 1986; 11(3): 131-38.
43. Diaz J, Acosta F, Parrilla P, Sansano T, Tornel PL, Robles R, et al. Serum ionized magnesium monitoring during orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1996; 61 (5): 835-37.

ANEXOS

Anexo 1. Planilha dos Dados Coletados

Paciente	Sexo	HC	Idade	Data TX	Óbito
1	M	2156120	53	11/01/07	17/01/2007
2	M	8944474	18	18/02/07	
3	M	862394-3	52	29/03/07	08/11/07
4	M	924526-9	52	04/04/07	
5	M	914316-4	71	26/04/07	
6	M	910944-9	24	28/04/07	
7	M	697651-0	49	22/05/07	13/06/07
8	M	947657-1	47	29/05/07	
9	F	835901-9	67	23/06/07	
10	M	960784-7	59	20/09/07	
11	F	637571-6	63	21/09/07	
12	M	921203-8	52	26/10/07	
13	M	929097-3	64	28/10/07	
14	F	849895-0	49	01/01/08	
15	M	856475-3	32	09/02/08	
16	M	845463-5	52	07/03/08	
17	M	803365-1	40	16/03/08	
18	F	869480-7	24	26/03/08	07/08/08
19	M	996507-3	47	12/04/08	
20	M	886661-8	60	13/04/08	
21	M	902032-8	47	16/04/08	
22	F	127550-9	23	04/05/08	20/03/09
23	M	824007-4	43	21/05/08	27/05/08
24	M	892631-3	44	08/06/08	03/12/2009
25	M	879293-0	44	13/06/08	
26	M	651180-7	49	18/06/08	
27	M	528702-7	50	25/06/08	28/06/08
28	M	744036-2	51	29/06/08	21/08/08
29	M	980432-2	51	01/07/08	
30	M	857421-9	44	14/07/08	14/11/2009
31	M	904058-6	51	23/07/08	
32	M	647940-9	43	30/07/08	
33	F	994224-9	41	03/08/08	
34	M	10146852	49	19/08/08	17/04/2009
35	F	6143749	65	20/08/08	11/01/2009
36	M	848876-7	58	27/08/08	
37	M	798455-0	59	29/08/08	
38	M	934041-7	44	16/09/08	
39	M	764933-0	44	24/09/08	
40	M	1005537-6	58	30/09/08	12/11/08
41	M	1007431-0	50	01/10/08	19/03/2009
Paciente	Sexo	HC	Idade	Data TX	Óbito

42	M	967721-4	68	11/10/08	14/10/08
43	M	986679-4	51	27/10/08	
44	M	857586-5	44	31/10/08	
45	M	991239-3	43	04/11/08	
46	M	1017233-2	39	13/11/08	
47	F	378475-8	58	13/11/08	
48	M	906953-4	54	27/11/08	
49	M	241945-1	26	28/11/08	13/08/2009
50	M	946945-9	65	02/12/08	29/12/08
51	M	1015171-6	58	10/12/08	20/05/2009
52	M	990121-3	57	12/12/08	15/12/08
53	M	689314-0	43	28/12/08	15/04/2009
54	M	916541-5	50	17/01/2009	
55	F	672769-2	59	20/01/2009	
56	M	1002883-0	60	19/02/2009	
57	M	872974-7	37	22/02/2009	
58	F	313150-7	55	26/02/2009	03/03/2009
59	F	1021139-6	61	02/03/2009	29/06/2009
60	F	993569-0	42	05/03/2009	
61	M	337341-2	52	17/03/2009	
62	M	936763-1	56	19/03/2009	
63	M	1023749-3	51	21/03/2009	
64	M	977317-7	45	26/03/2009	
65	F	994101-1	35	09/04/2009	
66	M	1037189-7	52	21/04/2009	
67	F	613235-0	60	23/04/2009	
68	M	1007110-0	54	19/05/2009	29/07/2009
69	M	625099-6	50	24/05/2009	
70	M	1004576-1	46	28/05/2009	
71	M	996350-8	71	01/06/2009	
72	M	592672-0	50	10/06/2009	
73	M	1035586-7	65	14/07/2009	16/09/2009
74	M	607216-4	51	10/09/2009	
75	F	1042751-7	53	13/09/2009	
76	M	1020419-7	40	20/10/2009	
77	M	319399-7	43	27/10/2009	
78	M	1022878-9	52	30/10/2009	01/11/2009
79	M	1052561-8	46	17/11/2009	
80	F	269328 - 9	28	19/11/2009	
81	M	1055283-1	59	06/12/2009	
82	M	991166-0	43	14/12/2009	
83	F	631349-9	70	23/12/2009	17/02/2010

Diagnóstico	Child	MELD	Encefalopatia pré-tx
VHC + CHC	C	29	2
Doença de Wilson	A	29	2
CH Álcool + VHC + CHC	A	29	2
CH Álcool + VHC + CHC	A	29	2
Cirrose Biliar Primária	C	25	2
Doença de Wilson	A	29	1
CH Álcool + VHC	C	19	1
CH Álcool	B	20	2
VHC + CHC	B	29	2
CH Álcool	C	33	1
CH VHC	B	18	1
CH Álcool + VHC	C	21	1
CH Criptogênica	B	21	2
CH Criptogênica	C	18	1
Doença de Wilson	B	29	1
VHC + CHC	B	24	2
CH Álcool + VHC	C	27	1
VHC	C	14	2
Hemocromatose	C	25	2
CH Álcool + VHC + CHC	A	24	2
VHC + CHC	A	24	2
CH Fibrolamelar	A	29	2
VHC + CHC	A	29	2
CH Álcool + VHC + CHC	B	24	2
CH Criptogênica	C	28	1
CH Álcool + VHC	C	18	1
CH Álcool	C	21	1
VHC	C	32	1
CH Álcool	C	22	1
CH Álcool	C	19	1
CH Álcool + VHC + CHC	A	20	2
CH Álcool + VHC	C	36	2
Colangite esclerosante	B	18	2
CH Álcool + VHC + CHC	C	27	2
VHC + CHC	B	24	2
VHC	C	30	2
VHC	B	18	2
VHC + CHC	B	20	2
CH Álcool + VHC	C	22	1
CH Álcool + VHC	C	30	1
CH Álcool + CHC	A	24	2
VHB + VHC + CHC	B	20	1
CH Álcool + VHC	C	23	2

VHB	C	19	1
VHC + CHC	C	21	2
CH Álcool	C	28	1
VHC	B	18	1
VHB + CHC	C	20	1
Cirrose Biliar Secundária	A	22	2
CH Álcool + VHC + CHC	A	24	2
CH Álcool	C	22	1
CH Álcool + VHC + CHC	C	34	2
VHC	C	21	1
VHC + CHC	C	20	2
VHC + CHC	B	24	1
CH Criptogênica	C	23	1
CH Álcool	B	20	2
VHC + CHC	A	20	1
VHC + CHC + HIV	A	20	2
VHC	C	20	2
CH Álcool + VHC	C	20	1
CH Álcool	C	20	1
CH Álcool	C	25	1
CH Álcool + CHC	B	20	1
PAF	A	29	2
CH Criptogênica	B	20	1
CH Criptogênica + CHC	A	20	1
CH Álcool + VHC	C	20	2
CH Álcool + VHC	C	18	1
VHB + VHC + CHC	B	29	2
CH Álcool	C	16	2
VHB	C	25	1
CH Álcool	C	28	1
CH Álcool + VHC	C	20	2
Hemocromatose	C	25	2
Doença Wilson	C	24	1
VHC	C	23	1
VHC	C	39	1
CH Álcool	C	25	1
Cirrose Biliar Primária	C	33	1
CH Álcool	C	31	1
CH Álcool + VHC	C	24	1
VHC + CHC	B	24	1

Níveis de Sódio						
Na1	Na2	Na3	Na4	Na5	Na6	Na7
146	147	152	157	150	144	146
144	140	140	136	138	137	137
147	150	149	144	143	140	143
148	148	143	138	139	137	135
134	140	140	136	134	135	132
144	145	144	143	138	138	137
146	-	145	133	139	139	136
145	142	142	-	138	134	132
146	149	148	143	142	137	139
146	149	142	140	140	138	136
152	154	148	144	142	141	140
150	149	146	-	138	139	138
140	-	-	139	141	140	139
130	146	141	142	139	-	-
148	149	145	147	145	146	145
141	144	142	141	143	142	146
148	147	151	142	138	136	135
146	149	131	139	139	140	143
149	145	141	144	146	138	138
143	144	142	143	142	140	140
139	142	140	139	138	139	140
154	144	137	141	139	132	138
150	150	146	143	-	-	-
148	147	139	139	138	140	139
146	151	155	153	150	146	141
153	156	153	153	148	152	150
160	162	-	-	-	-	-
142	143	141	143	145	137	133
151	159	153	154	145	135	141
148	149	145	139	140	143	139
144	141	133	139	-	137	140
144	146	148	145	135	137	136
151	146	141	139	138	141	143
-	-	-	-	-	-	-
153	157	154	147	146	144	142
146	145	145	144	140	143	140
149	149	150	148	149	146	145
151	156	157	147	146	141	140
139	144	141	136	137	138	138
148	144	140	140	139	145	142
-	-	-	-	-	-	-
149	149	167	-	-	-	-

150	148	148	150	143	146	142
150	153	155	-	144	-	149
-	-	141	-	140	140	-
144	-	-	-	-	-	-
144	-	140	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
142	140	-	138	135	134	131
-	-	-	-	-	-	-
139	-	-	135	134	-	-
-	-	-	-	-	-	-
147	149	148	144	-	-	144
144	146	146	146	151	144	145
149	147	143	137	133	134	132
150	150	154	148	147	-	-
-	-	-	-	-	-	-
152	151	156	158	158	154	147
155	153	151	149	143	138	135
144	135	137	136	137	136	133
149	143	139	139	137	138	137
153	147	141	140	139	138	137
153	148	148	146	142	140	141
145	150	156	151	150	145	146
158	159	157	150	147	145	149
147	150	143	144	140	140	142
-	-	-	-	-	-	-
145	147	149	147	147	136	139
141	148	158	154	154	154	155
151	146	147	146	147	146	146
139	-	137	140	138	140	143
152	149	149	147	143	143	141
144	157	158	156	151	149	146
149	149	148	146	148	149	146
-	-	-	-	-	-	-
135	146	-	-	-	-	-
150	153	156	149	148	143	142
151	142	142	142	141	143	142
146	146	142	144	145	143	145
137	139	134	135	137	135	136
148	150	147	143	143	143	144

Níveis de Magnésio						
Mg 1	Mg 2	Mg 3	Mg 4	Mg 5	Mg 6	Mg 7
-	0,94	1,08	1,05	-	1,67	2,11
1,15	1,5	1,47	1,33	1,75	1,38	1,33
1,17	1,6	-	1,7	-	1,29	-
1,27	1,46	1,31	1,33	-	1,37	1,27
1,2	1,54	1,62	1,54	1,45	1,39	1
1,35	1,28	1,75	1,8	1,75	-	-
1,17	1,8	1,8	-	-	1,94	1,87
1,1	-	1,2	-	1,8	1,4	1,19
1,58	1,4	1,53	1,36	-	1,49	1,21
1,32	1,6	1,69	1,83	1,7	1,66	1,63
1,33	1,69	1,63	1,53	1,42	-	-
1,15	1,98	2,2	-	-	1,17	1,23
1,79	1,79	1,84	1,74	1,69	1,6	1,6
1,48	1,42	1,62	1,8	1,47	-	-
1,2	1,64	1,8	1,61	1,52	1,6	1,74
1,42	1,83	-	1,57	-	1,59	-
1,33	1,77	1,76	1,75	1,81	1,72	1,71
1,32	1,22	1,25	1,33	1,56	2,29	1,58
1,04	1,09	1,11	1,27	1,35	1,45	1,47
1,23	1,41	1,49	1,62	1,66	1,55	1,31
-	1,27	1,5	1,36	1,48	-	-
1,27	1,23	1,32	-	1,48	-	-
1,04	1,59	1,51	1,67	1,78	-	-
1,29	-	1,64	1,66	1,59	-	-
1	1,22	1,75	1,88	1,53	1,65	1,43
1,17	1,96	1,76	2,13	2,39	2,32	2,26
0,99	1,05	1,16	-	-	-	-
1,4	1,56	1,7	1,82	1,93	1,83	1,85
1,25	2,04	2,18	1,99	1,92	2,03	
1,26	1,67	-	2,4	-	1,51	-
1,17	1,53	1,44	1,28	1,24	1,18	-
1,71	1,39	1,55	1,58	-	1,5	1,48
1,11	1,02	1,83	1,6	1,2	1,27	1,41
1,61	1,72	1,57	1,6	1,6	1,79	1,75
1,28	1,85	1,7	1,82	-	1,52	1,45
1,24	1,27	1,88	1,89	1,84	1,93	1,47
1,04	1,09	1,5	1,61	1,91	1,92	1,66
1,68	1,73	1,91	1,68	1,21	-	1,35
1,08	1,45	1,61	2,15	2,18	1,59	1,9
1,38	1,47	1,58	1,62	1,73	1,82	1,62
1,29	1,53	1,66	1,63	1,6	1,67	1,55
1,3	1,55	2,03	-	-	-	-

0,9	0,93	-	1,54	1,47	1,41	1,28
1,24	1,28	1,41	1,54	2,12	2,48	1,68
-	1,56	1,66	1,57	1,52	1,5	1,82
1,5	1,67	1,67	1,31	1,28	1,46	1,16
1,1	1,2	1,39	1,34	1,32	1,25	-
1,09	1,4	1,72	-	1,84	1,6	1,76
1,28	1,76	1,47	1,82	1,25	1,56	2,06
1,25	1,77	1,82	1,76	1,82	2,4	-
1,21	-	1,7	1,58	1,58	1,27	1,29
1,73	1,86	-	-	-	-	-
1,38	1,76	1,52	1,5	1,2	-	-
1,88	1,82	1,92	1,91	1,62	1,03	1,44
1,15	1,28	1,36	1,33	1,3	1,19	1,23
1,26	1,95	2,08	2,46	2,57	2,58	2,47
1,36	1,47	1,54	1,54	1,28	1,14	1,11
1,57	1,7	1,6	1,83	-	-	-
1,83	1,7	1,64	1,62	1,58	-	1,24
1,27	1,39	1,45	1,7	1,54	1,19	1,21
1,18	1,51	1,65	1,66	1,57	1,85	1,49
1,46	1,41	1,46	1,58	1,71	1,57	1,49
1,58	1,55	1,54	1,54	1,46	1,44	1,46
1,68	1,7	1,7	1,77	1,8	1,65	1,62
1,51	1,5	1,57	1,19	1,97	1,72	1,72
1,16	1,65	1,77	2,18	1,73	1,56	1,5
1,21	1,99	1,97	1,75	-	1,34	1,64
1,75	2,32	2,61	2,36	1,94	1,89	1,8
1,35	-	1,63	1,52	1,74	2,01	1,89
1,57	1,93	1,9	1,84	1,76	1,64	1,45
1,46	2,19	1,39	2,38	2,19	2,02	1,78
1,51	1,89	2,3	2,77	-	2,98	2,33
1,83	1,71	1,53	1,5	1,49	1,25	1,36
1,1	1,07	1,13	1,27	1,69	1,85	1,9
1,51	2,3	2,5	2,5	-	1,87	-
1,44	1,79	2,23	1,88	1,55	-	1,48
1,45	1,63	1,83	1,76	1,93	2,48	2,5
2,77	2,04	-	-	-	-	-
1,56	1,28	1,75	2,08	2,24	2,02	1,89
1,86	1,98	1,97	1,97	1,94	1,26	1,19
1,29	1,62	1,81	1,89	1,72	1,69	-
1,3	1,98	-	1,9	2	1,77	1,52
1,32	1,7	1,39	1,18	1,43	1,23	1,38

Encefalopatia						
Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
3	3	3	3	3	-	-
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
3	1	1	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	1	2	1	1	2
2	2	2	2	2	2	2
2	3	3	3	3	3	3
2	1	2	1	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	3	3	3	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	3	2	3	3	3
3	3	3	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	2	2	-	-
2	2	2	2	2	2	2
2	2	1	1	1	1	1
3	3	3	3	1	1	1
3	3	3	-	-	-	-
1	2	2	2	1	1	2
1	1	1	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	2	2	1	1	4	4
2	2	2	1	1	2	2
1	1	1	1	2	2	2
2	2	1	3	3	3	3
2	1	2	1	1	2	2
1	1	4	4	1	1	1
4	4	4	4	4	4	4
3	3	-	-	-	-	-

1	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	1	1	2	2	2
1	2	2	2	2	1	2
2	2	2	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
2	2	1	4	4	1	1
3	3	3	3	3	1	4
1	2	2	2	2	2	2
3	3	-	-	-	-	-
2	2	1	4	4	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	2	2	2	2	2
1	2	1	2	2	1	2
2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2
1	4	1	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
1	2	3	3	3	3	2
1	4	2	2	2	2	2
1	1	1	3	3	3	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	2	2	2	2	1
3	1	3	3	2	3	3
3	1	1	2	1	2	2
1	1	3	3	3	3	3
1	4	4	2	2	2	2
3	-	-	-	-	-	-
3	1	1	1	3	3	3
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	1	1	1	1

Reposição Magnésio						
Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
2	2	2	2	2	-	-
1	1	1	1	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	2	1	2	2	2	2
2	1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	1	2	1
2	2	2	2	2	2	2
2	1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	2	2	1	2	2	2
1	2	2	2	2	2	2
1	2	1	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	1	1	1	2
2	2	1	2	1	2	2
2	1	2	1	1	2	2
2	1	1	1	1	2	2
2	2	2	1	2	2	2
1	1	1	2	2	-	-
2	2	1	2	2	2	2
1	1	1	1	1	2	2
1	1	1	1	1	1	1
2	1	-	-	-	-	-
1	1	1	1	1	2	2
1	1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	2	2	1	1
2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	2	2	2
1	1	1	1	2	2	2
1	2	2	1	1	1	2
1	1	1	2	2	1	2
1	1	1	1	1	1	2
1	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	-	-	-	-	-

2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	1	1	2
2	1	2	2	2	1	2
2	2	2	1	1	2	2
2	2	2	2	1	1	2
1	1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	1	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1
2	2	-	-	-	-	-
1	1	2	1	2	2	1
1	1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	2
2	2	1	2	1	1	2
2	1	1	1	1	1	1
2	2	1	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	1
1	2	2	2	1	1	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	2	2	2	1	2	2
1	2	2	1	2	2	2
1	2	2	2	2	2	2
1	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
1	2	2	2	2	2	2
2	1	2	2	2	2	2
1	1	2	1	2	2	2
1	1	1	1	1	1	2
2	2	2	2	2	2	1
2	2	1	2	2	2	2
1	1	1	2	2	2	1
2	1	1	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2
2	-	-	-	-	-	-
1	1	1	1	2	2	2
1	1	1	1	2	2	2
1	1	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	1
1	2	2	1	2	1	2

Imunosupressor		Doadores		
CYA	FK	Idade	Sexo	Causa da Morte encefálica
0	0	57	F	AVCI
0	0	22	M	TCE
0	0	30	M	AVCH
0	0	22	M	AVCH
0	0	48	F	AVCH
0	0	20	M	FAF
0	0	49	F	Outros
0	0	54	M	AVCH
0	0	20	F	AVCH
0	0	60	M	TCE
0	0	38	F	AVCH
0	0	44	F	AVCH
0	0	53	F	AVCH
0	0	15	M	TCE
0	0	41	F	Outros
0	0	57	F	AVCH
0	0	21	M	TCE
0	0	40	M	AVCH
0	0	56	F	AVCH
0	0	20	M	TCE
0	0	18	M	TCE
0	0	24	M	TCE
0	0	32	M	AVCI
0	0	51	M	AVCH
-	2.75	55	F	AVCH
-	0.4	38	F	AVCI
0	0	15	F	Meningite + Isquemia cerebral difusa
0	0	58	F	AVCH
0	0	41	F	Outros
0	0	19	M	TCE
0	0	31	M	HSA
0	0	19	M	TCE
0	0	14	F	TCE
0	0	18	M	TCE
0	0	22	M	TCE
-	2.0	22	M	TCE
0	0	58	M	AVCH
0	0	46	F	AVCH
0	0	50	F	HSA
0	0	21	M	TCE
0	0	50	M	AVCH
0	0	43	F	Outros

0	0	27	M	TCE
0	0	50	F	AVCH
0	0	20	M	TCE
0	0	18	M	Outros
-	0	58	M	AVCI
0	0	60	F	AVCH
0	0	47	F	Outros
-	2.42	41	F	Outros
0	0	61	M	AVCI
0	0	49	F	Outros
0	0	39	M	TCE
0	0	61	M	AVCI
0	0	17	M	AVCH
0	0	33	F	AVCH
0	0	17	F	AVCI
0	0	40	M	TCE
0	0	46	M	AVCH
0	0	26	M	TCE
0	0	35	F	AVCH
0	0	45	M	TCE
0	0	17	M	TCE
0	0	68	M	AVCH
0	0	37	F	TCE
0	0	28	M	AVCH
0	0	56	F	AVCH
0	0	21	M	Outros
0	0	51	M	AVCI
0	0	34	M	TCE
0	0	37	F	TCE
0	0	41	M	AVCI
0	0	42	M	AVCI
0	0	45	F	AVCH
0	0	11	F	AVCH
0	0	49	F	AVCH
0	0	20	M	TCE
0	0	37	M	TCE
0	0	41	F	AVCH
0	0	37	F	AVCH
0	0	28	M	TCE
0	0	36	M	AVCH
-	0	47	F	TCE