

Doadores Limítrofes no Transplante de Fígado

*Autoria: Associação Brasileira de
Transplante de Órgãos*

Elaboração Final: 14 de novembro de 2008

Participantes: Castro MCR, Bernardo WM, Wrochawski ER, Ferraz Neto Ben-Hur, Lima AS, Sabat BD, Carone Filho E, Boin I, Lemos IC, Garcia JHP, Abbud Filho M, Massarollo PCB, Afonso RC, Mies S, Pereira WA, Rego ABP, Casonatti C, Massarollo C, Aguiar LRF, Nogara MAS, França MMC, Zanotelli ML, Boni R, Silva RF, Bacchella T, Palma T, Soler WV

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Pesquisa em bases primárias de informação científica.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

- Revisar a evidência científica atual sobre os riscos e benefícios da utilização dos diferentes tipos de doadores limítrofes de fígado;
- Permitir melhor padronização de condutas em relação à utilização desses doadores no território nacional.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

CONCEITO, NOMENCLATURA E RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Doadores limítrofes, melhor denominados “doadores com critérios expandidos (DCE)”¹(B), são definidos, teoricamente, como aqueles com fatores de risco que podem aumentar a incidência de disfunção ou não funcionamento primário do enxerto e, conseqüentemente, impacto no resultado.

Cabe a importância da discussão mediante à crescente desproporção entre o número de receptores e a quantidade de órgãos disponíveis. Há evidência do aumento do número de transplantes hepáticos e da diminuição da mortalidade de pacientes em lista de espera com a utilização do DCE¹(B).

FATORES DE RISCO

IDADE

Há evidência da idade do doador igual ou maior a 60 anos influenciando a ocorrência de disfunção ou não funcionamento do enxerto hepático¹(B), bem como na sobrevivência do paciente em um ano²(B).

TEMPO DE ISQUEMIA

O tempo de isquemia fria acima de 12 horas tem sido considerado como fator de risco para disfunção ou não funcionamento do enxerto hepático³(B).

ESTEATOSE

A presença de esteatose macrovesicular maior que 30% representa maior probabilidade de disfunção ou não funcionamento do enxerto⁴(B).

HIPERNATREMIA

Há evidência de que os níveis de sódio acima de 155 mEq/L influenciam negativamente a função inicial do enxerto³(B). Por outro lado, temos outras evidências de que o nível de sódio sérico,

isoladamente, não tem influência sobre a disfunção ou não funcionamento primário do enxerto⁵(B).

TEMPO DE INTERNAÇÃO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA (UTI)

Tempo de internação superior a cinco dias em UTI tem sido relacionado como fator negativo na sobrevivência do enxerto²(B).

HIPOTENSÃO PROLONGADA E UTILIZAÇÃO DE DROGAS VASOATIVAS

Dentre os fatores de risco citados, não há evidência que hipotensão prolongada e uso de altas doses de drogas vasoativas influenciem a sobrevida do enxerto^{5,6}(B). Embora, também encontremos opiniões contrárias⁷(B).

A análise desses resultados deve considerar a imprecisão nos registros dos dados, ou seja, a quantificação dos níveis pressóricos, as dosagens das drogas e o seu tempo de utilização⁸(B).

ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO

A disfunção do enxerto é um evento multifatorial, para o qual contribuem fatores tanto do doador como do receptor.

A associação de fatores de risco em doadores de critério expandido está associada ao não funcionamento do enxerto (zero fator: 1,1%; 1 fator: 1,3%; 2 fatores: 13,8%; 3 fatores: 24,1% e 4 ou mais fatores: 40%) e à disfunção do enxerto (zero fator: 2,2%; 1 fator: 4%; 2 fatores: 9,7%; 3 fatores: 27,5%; 4 ou mais fatores: 30%)⁷(B). Há diminuição significativa da sobrevivência do enxerto e do receptor quando estão presentes 2 ou mais fatores de risco no doador⁹(B).

Quadro 1

Fatores de risco significativos					
	Tekin ¹⁰ (B)	Briceño ⁷ (B)	Pokorny ³ (B)	Cameron ⁹ (B)	Busuttill ² (B)
Sódio > 155 mEq/L			X		
Idade > 55 anos	X	X		X	X
Esteatose macro 30% ¹⁰ > 10% ⁷	X	X			
Cirurgia prévia	X				
Isquemia fria UTI	X	X	X	X	X
> 4 dias ⁷		X		X	X
> 5 dias ⁹					
> 6 dias ²					
Dopamina > 15 µ/kg/min		X			
IMC	X		X		
Isquemia quente				X	X

Fígados provenientes de doadores de critério expandido devem ser transplantados dentro de 12 horas¹⁰(B).

Os fatores de risco mais significativos são apresentados no Quadro 1.

IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA DO ENXERTO E DO PACIENTE E NECESSIDADE DE RETRANSPLANTE

Não há impacto na sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante de fígado com DCE¹(B), exceção aos com idade superior a 60 anos¹¹(B).

Há evidência da maior necessidade de retransplante, uma vez que a repercussão do uso do DCE está relacionada à disfunção inicial ou não funcionamento primário do enxerto hepático³(B).

Contudo, há evidência de que não existe impacto sobre a sobrevivência do paciente e do enxerto, com a utilização de DCE¹(B).

UTILIZAÇÃO DE DCE E CRITÉRIO MELD

A utilização do DCE em pacientes com MELD acima de 25 está associada com a diminuição da sobrevivência do enxerto de 90% (com doadores padrão) para 71,8%¹¹(B) e do paciente^{2,12}(B), com índices de 67% em um ano quando comparado a 86% para o doador padrão¹³(B).

ASPECTOS ÉTICOS DA UTILIZAÇÃO DE DCE

Por se tratar de um procedimento que está associado ao aumento de risco para o receptor, ética e moralmente é crucial a obtenção de seu consentimento para aceitação do transplante com o órgão de doador com critério expandido.

Esse consentimento do receptor deve ser baseado em cinco tópicos fundamentais:

- Informação completa para o receptor;
- Decisão do paciente;
- Compreensão do procedimento;
- Capacidade de dar consentimento;
- Voluntarismo.

Outro fator a ser considerado é se o consentimento tem valor moral e legal, considerando-se sua aplicação em situações de emergência ou onde outros fatores poderiam comprometer seu entendimento.

São tópicos a serem considerados na abordagem ética do transplante com DCE:

- Transplantar órgãos de DCE é moralmente aceitável? Embora não seja incondicionalmente aceito, 75% da população sueca consideraram moralmente aceitável esse tipo de transplante¹⁴(B);
- O receptor de órgãos de DCE deve ser informado que a capacidade funcional do órgão transplantado pode ser comprometida? Cerca de 80% da população sueca consideraram importante ou muito importante ser dada essa informação ao receptor¹⁴(B);
- É apropriado apresentar o Termo de Consentimento Informado (TCI) ao paciente em situação de emergência? Somente 63/346 pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) leram o TCI antes de consentirem ou não em participar de um estudo com drogas visando tratar essa condição de emergência¹⁵(B);

- A compreensão do TCI pelo receptor de DCE deve ser considerada como um processo de rotina (em países subdesenvolvidos)? Avaliação da compreensão após informação dada por médico, em entrevista única, demonstrou que 20% dos pacientes haitianos haviam compreendido as informações sobre HIV passadas. Esse percentual aumentou para 80% quando as mesmas informações foram dadas por “conselheiros” em três diferentes sessões¹⁶(B);
- Necessidade de envolvimento dos familiares no processo informativo sobre DCE;
- Não omissão de nenhuma informação;
- Esgotar todas as possibilidades de informar adequadamente o paciente;
- Compreensão é condição necessária para validar o consentimento!;
- Evitar paternalismos e menosprezar a capacidade de decisão do paciente. Dividir responsabilidades!;
- Pacientes “incompetentes” podem decidir se a exposição ao risco não for inadequadamente avaliada pelo médico.

A QUESTÃO DO “SPLIT”

QUAIS OS DOADORES QUE PODEM SER CONSIDERADOS PARA A BIPARTIÇÃO HEPÁTICA?

Na maioria dos centros, são considerados para a bipartição doadores com idade menor que 45 anos, hemodinamicamente estáveis, em geral com somente uma droga vasoativa (DVA), com função hepática normal ou pouco alterada, e com fígado de aspecto macroscópico normal ou com mínimo grau de

esteatose¹⁷⁻²⁰(B)²¹(C). Análise multivariada de 323 bipartições demonstraram que a utilização de doadores com idade acima de 60 anos proporcionou maior grau de disfunção dos enxertos e mortalidade significativamente maior dos receptores.

O Quadro 2 demonstra os critérios de aceitação de doadores para bipartição hepática, adotados por diferentes centros.

COMO OTIMIZAR A ESCOLHA DOS RECEPTORES DO FÍGADO BIPARTIDO?

A condição clínica do receptor não deve ser considerada como parâmetro único na aceitação de um enxerto proveniente de uma bipartição hepática. Deve-se também levar em conta o volume dos enxertos em relação ao tamanho dos receptores, ou seja, o peso estimado do enxerto sobre o peso do receptor (PE/PR). Enxertos com PE/PR $\geq 1\%$ têm maiores chances de funcionar adequadamente, mesmo em pacientes clinicamente mais comprometidos^{17,19,20}(B)²¹(C).

EXISTE DIFERENÇA DE RESULTADOS ENTRE A TÉCNICA DA BIPARTIÇÃO HEPÁTICA “EX SITU” VERSUS “IN SITU”, PARA QUE SE RECOMENDE UMA EM DETRIMENTO DA OUTRA?

Baseado nas experiências enumeradas no Quadro 3, não há evidência para que se recomende uma técnica específica.

DOADOR COM CRITÉRIO EXPANDIDO (DCE) PARA USO PEDIÁTRICO

O uso de doador com critério expandido para transplante hepático pediátrico deve considerar as peculiaridades próprias da infância²⁹(D) e a estimativa de vida superior a dos adultos.

Quadro 2

Critério de seleção de doadores para bipartição em diferentes centros

	Idade	DVA	ALT	Dias UTI	NA	Macroscopia	Histologia
Cintorino ²¹ (C)	NR	NR	Até 5x	NR	NR	Normal	NR
Cardillo ¹⁷ (B)	< 60 anos	Dopamina < 5 mg/kg/min Dobutamina < 10 mg/kg/min	Quase NL	< 5	-	> 50 a	> 50 a
Sampietro ¹⁸ (B)	< 60 anos	NR	Até 3 x	< 5	< 160	NR	< 50% micro < 30% macro
Washburn ¹⁹ (B)	< 40 anos	Só uma droga	Até 5 x	NR	NR	Mínima esteatose	Mínima esteatose
Corno ²⁰ (B)	< 60 anos	Dopamina > 8 mg/k/m (14%) Noradrenalina/ Epinefrina (27%)	Até 5X	> 5 (23%)	<166 >155 (18%)	NR	NR

Quadro 3

Experiência recente “*ex situ*” e “*in situ*” em adultos e crianças

“ <i>ex situ</i> ”		Sobrevida %						
Estudo	Ano	N	Paciente	Exerto	CB %	CV %	Alto risco %	NFP %
Reyes ²² (B)	2000	25	74	61	8	16	48	12
Deshpande ²³ (B)	2002	80	96	93	8,7	7,5	20	0
Broering ²⁴ (B)	2002	171	85	78				
Noujaim ²⁵ (B)	2003	98	85	78	20	3	0	1,6
“ <i>in situ</i> ”		Sobrevida %						
Estudo	Ano	N	Paciente	Exerto	CB %	CV %	Alto risco %	NFP %
Goss ²⁶ (C)	1997	28	92	86	0	0	38	10
Reyes ²² (B)	2000	18	96	81	3,4	7	27	6,8
Spada ²⁷ (B)	2000	42	85	76	26	16	10	2,4
Ghobrial ²⁸ (D)	2000	110	79	78			49	6,8

QUAIS SÃO AS SITUAÇÕES PARA O USO DE DOADOR COM CRITÉRIO EXPANDIDO EM CRIANÇAS?

Os aspectos favoráveis são a falta de órgãos disponíveis para transplante e a crescente demanda.

Em contrapartida, a recente mudança no sistema de alocação, permitindo priorização das crianças no recebimento de órgãos³⁰(B), e a possibilidade do uso de *split-liver* e de doador vivo com resultados comparáveis em sobrevida do enxerto e do receptor desfavorecem o uso de doador com critério expandido nesse grupo³¹(B).

Nos critérios considerados para doador com critério expandido não há evidência que indique o uso em receptores pediátricos. Os aspectos a serem considerados para esse grupo devem ser avaliados.

Em relação aos diversos tipos de enxerto cadáver e doador vivo, os resultados de sobrevida têm sido semelhantes, à exceção da sobrevida melhor para receptor e enxerto com uso de doador vivo em receptores abaixo de dois anos³²(B), com menores índices de retransplante³³(B).

Com o uso de fígado reduzido tem-se a menor sobrevida de enxerto e de receptor, sendo recomendado priorizar a indicação do uso de *split-liver* sobre o fígado reduzido³²(B).

Não há evidência de idade mínima para doação de fígado.

INFECÇÕES E ANATOMIA

QUAIS SÃO OS RISCOS DE TRANSMISSÃO DE INFECÇÕES BACTERIANAS, FÚNGICAS E POR PROTOZOÁRIOS PELO DOADOR DE ÓRGÃOS?

Durante vários anos, estas infecções confirmadas no doador foram consideradas contraindicação ao transplante pelos riscos de transmissão³⁴(D). No entanto, com a crescente mortalidade na fila de espera para transplante em função da escassez de órgãos, muitos grupos consideram aceitar enxertos com culturas positivas³⁵(B). Não temos evidência de aumento da mortalidade ao final de um ano de acompanhamento nos casos de transplantes realizados com enxertos provenientes de doadores portadores de culturas positivas²(B).

A infecção por citomegalovírus é comum no pós-operatório de transplante de fígado. A terapia preemptiva, profilática ou curativa é bem estabelecida. Em função disso, a infecção é considerada de baixo risco. A sorologia do receptor orienta a conduta. Receptores IGG+ podem receber enxertos de doadores positivos ou negativos. Receptores IGG negativos devem receber medicação profilática, salvo quando o doador for negativo³⁶(B).

O doador portador de sorologia positiva para toxoplasmose não contraindica o transplante, desde que seja utilizado Sulfimetoxazol e Trimetoprim. Nessa eventualidade, essa sorologia torna-se dispensável. O risco de infecção é muito baixo³⁶(B).

A utilização de doador portador de malária pode ser acompanhada de mortalidade do receptor. O risco real é desconhecido. Há referências tanto a morte do receptor pela doença

como pela lesão hepática medicamentosa em decorrência do tratamento. Apesar disso, há relatos de controle da infecção²(B).

QUAL O RISCO DE UTILIZAÇÃO DE ENXERTOS HEPÁTICOS PROVENIENTES DE DOADORES SOROPOSITIVOS PARA HEPATITE B E C?

Hepatite B

Estimativas revelam que aproximadamente um milhão de pessoas morre a cada ano por hepatite causada pelo vírus da hepatite B (VHB) e suas complicações²(B). Nesse panorama não será incomum as equipes transplantadoras terem o dilema da utilização de doadores soropositivos.

A transmissão da hepatite B por enxertos soropositivos (AgHBs e ou antiHBc positivos) tem sido amplamente referida. Casuísticas iniciais da década de 90 descreveram transmissão em 50% dos receptores HBsAg negativos⁹(B). No entanto, é importante salientar que estes resultados foram obtidos antes do advento de esquemas profiláticos, tais como a imunoglobulina hiperimune da hepatite B (HBIG) ou lamivudina. Atualmente é conhecido que a susceptibilidade dos receptores de desenvolverem infecção *de novo*, também depende de seu *status* sorológico, onde aqueles com anti-HBs positivo têm baixo risco, os soropositivos apenas ao anti-HBc têm risco intermediário (13%) e os negativos para anti-HBs e anti-HBc têm risco elevado (72%)³⁷(B).

Assim sendo, foi evidenciado que a utilização de enxertos anti-HBc positivo em receptores também soropositivos não altera a sobrevida destes ou dos enxertos quando comparados à utilização de órgãos soronegativos. Com profilaxia, a sobrevida é similar aos 12 meses

(86% em ambos os grupos) e aos 60 meses (68% anti-HBc positivo; 67% anti-HBc negativo)³⁸(B).

Atualmente o esquema profilático mais amplamente difundido é o uso de HBIG, iniciando na fase anepática, na dose de 10,000 UI/L, e mantendo doses diárias por uma semana. Após este período, o intervalo das doses será determinado para manter os títulos de anti-HBs acima de 100 UI/L. No entanto, há a alternativa da associação ou uso exclusivo da lamivudina³⁷(B).

Hepatite C

Atualmente estima-se que são mais de 200 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) no mundo. A incidência anual de novas infecções é de 13 casos por 100.000 habitantes. Outro dado relevante é que, para cada pessoa infectada pelo vírus da AIDS existem mais de quatro infectadas pela hepatite C. Estes dados tornam a hepatite C uma das doenças de maior preocupação para a saúde pública e a causa mais frequente de cirrose com indicação de transplante no mundo. Aproximadamente 5% dos doadores são soropositivos para o VHC. Em São Paulo, a Secretaria do Estado da Saúde refere positividade para VHB, VHC e HIV em conjunto ao redor de 3%.

Os índices de sobrevida em receptores VHC positivo são aceitáveis e a taxa de recidiva é similar aos enxertos VHC negativo³⁹⁻⁴¹(B). A sobrevida dos receptores que receberam enxertos VHC positivo é similar aos que receberam de doadores soronegativos. A única diferença é no tempo médio de recidiva do VHC, sendo 22,9 meses para os que receberam enxertos VHC positivo e 35,7 meses para os enxertos VHC negativo⁴²(B).

Até o presente momento, não há embasamento científico demonstrando que o genótipo seja um fator importante, mesmo em situações em que os genótipos são diferentes (doador/receptor). Na prática, apenas um dos genótipos prevalecerá. O genótipo 1 é predominante⁴³(C). Portanto, enxertos soropositivos podem ser utilizados em receptores portadores de VHC.

QUAL A IMPORTÂNCIA DA DESPROPORÇÃO ENTRE O FÍGADO DO DOADOR E DO RECEPTOR? E DAS VARIAÇÕES ANATÔMICAS DO FÍGADO?

Apesar das constantes variações das estruturas do hilo hepático, principalmente em relação à via biliar e à artéria hepática, estes não representam empecilho técnico para captação do enxerto no doador falecido⁴⁴(C).

Estudos angiográficos da anatomia da artéria hepática registram incidência de 20,9% de variação anatômica⁴⁵(C). Apesar dessa frequência, a reconstrução no *back-table* é necessária em apenas 42% dos casos e raramente o enxerto é descartado em função da variação anatômica⁴⁴(C).

Por outro lado, a desproporção em relação ao tamanho do enxerto foi fator limitante, principalmente para o transplante hepático pediátrico. Esta dificuldade impulsionou o desenvolvimento técnico de alternativas viáveis. A primeira solução surgiu com a descrição de fígado reduzido, em 1984, com Bismuth, em seguida, a descrição de transplante hepático intervivos, em 1989, por Raia, Nery e Mies e, por fim, o *split* no início dos anos 90^{46,47}(D).

Um volume superior a 40% do volume hepático estimado ideal, calculado pela fórmula de Urata ($VHE = 706.2 \times BSA + 2.4$), é suficiente para evitar a *small-for-size syndrome*^{48,49}(B).

O limite máximo é difícil de ser determinado. Fatores como a doença de base e a presença de ascite podem aumentar a margem de segurança para utilização de enxertos maiores. De forma geral, recorremos a protocolos de transplante pediátrico para estabelecer esse limite máximo. Nesses protocolos, usa-se a relação entre o peso do doador e do receptor. Quando esta relação for inferior a dois, pode-se utilizar o enxerto inteiro, e quando superior a este valor, são recomendados redução ou *split*²⁸(D).

REFERÊNCIAS

1. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, Jan D, Varadarajan R, Goldstein M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg* 2005;242:556-63.
2. Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005;241:905-16.
3. Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schernberger R, Plöchl W, Soliman T, et al. Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. *Clin Transplant* 2005;19:532-6.
4. Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:53-7.
5. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation* 2005;79:1445-52.
6. Tisone G, Manzia TM, Zazza S, De Liguori Carino N, Ciceroni C, De Luca I, et al. Marginal donors in liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:525-6.
7. Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002;74:522-6.
8. Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, van der Woude FJ. Donor employment of vasopressors and its impact on allograft survival after transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:1282-3.
9. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006;243:748-53.
10. Tekin K, Imber CJ, Atli M, Gunson BK, Bramhall SR, Mayer D, et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. *Transplantation* 2004;77:411-6.
11. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting post transplant survival. *Ann Surg* 2006;244:439-50.
12. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006;12:440-7.
13. Avolio AW, Nardo B, Agnes S, Montalti R, Pepe G, Cavallari A, et al. The mismatch choice in liver transplantation: a suggestion for the selection of the recipient in relation

- to the characteristics of the donor. *Transplant Proc* 2005;37:2584-6.
14. Lundin S, Idvall M. Attitudes of Swedes to marginal donors and xenotransplantation. *J Med Ethics* 2003;29: 186-92.
 15. Williams BF, French JK, White HD; HERO-2 consent substudy investigators. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent substudy): a prospective observational study. *Lancet* 2003;361: 918-22.
 16. Fitzgerald DW, Marotte C, Verdier RI, Johnson WD Jr, Pape JW. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *Lancet* 2002;360:1301-2.
 17. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V, et al. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 2006;12:402-10.
 18. Sampietro R, Goffette P, Danse E, De Reyck C, Roggen F, Ciccarelli O, et al. Extension of the adult hepatic allograft pool using split liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68:369-75.
 19. Washburn K, Halff G, Miesles L, Goldstein R, Goss JA. Split-liver transplantation: results of statewide usage of the right trisegmental graft. *Am J Transplant* 2005;5:1652-9.
 20. Corno V, Colledan M, Dezza MC, Guizzetti M, Lucianetti A, Maldini G, et al. Extended right split liver graft for primary transplantation in children and adults. *Transpl Int* 2006;19:492-9.
 21. Cintorino D, Spada M, Gruttadauria S, Riva S, Luca A, Volpes R, et al. In situ split liver transplantation for adult and pediatric recipients: an answer to organ shortage. *Transplant Proc* 2006;38: 1096-8.
 22. Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV, Casavilla A, Sindhi R, Bueno J, et al. Split-liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. *J Pediatr Surg* 2000;35:283-9.
 23. Deshpande RR, Bowles MJ, Vilca-Melendez H, Srinivasan P, Girlanda R, Dhawan A, et al. Results of split liver transplantation in children. *Ann Surg* 2002; 236:248-53.
 24. Broering DC, Topp S, Schaefer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg* 2002;195:648-57.
 25. Noujaim HM, Gunson B, Mayer DA, Mirza DF, Buckels JA, Candinas D, et al. Worth continuing doing ex situ liver graft splitting? A single-center analysis. *Am J Transplant* 2003;3:318-23.
 26. Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR, Seu P, Smith CV, Markowitz JS, et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation* 1997;64: 871-7.
 27. Spada M, Gridelli B, Colledan M, Segalin

- A, Lucianetti A, Petz W, et al. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl* 2000;6:415-28.
28. Ghobrial RM, Amersi F, Busuttill RW. Surgical advances in liver transplantation. Living related and split donors. *Clin Liver Dis* 2000;4:553-65.
29. Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hulbert-Shearon TE, Mendeloff EN. Pediatric transplantation. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 9:54-71.
30. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS; SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation: 2002 update. An overview of demographics, indications, timing, and immunosuppressive practices in pediatric liver transplantation in the United States and Canada. *Pediatr Transplant* 2004;8: 284-94.
31. Austin MT, Feurer ID, Chari RS, Gorden DL, Wright JK, Pinson CW. Survival after pediatric liver transplantation: why does living donation offer an advantage? *Arch Surg* 2005;140:465-70.
32. Abt PL, Rapaport-Kelz R, Desai NM, Frank A, Sonnad S, Rand E, et al. Survival among pediatric liver transplant recipients: impact of segmental grafts. *Liver Transpl* 2004;10:1287-93.
33. Farmer DG, Yersiz H, Ghobrial RM, McDiarmid SV, Gornbein J, Le H, et al. Early graft function after pediatric liver transplantation: comparison between in situ split liver grafts and living-related liver grafts. *Transplantation* 2001;72: 1795-802.
34. Angelis M, Cooper JT, Freeman RB. Impact of donor infections on outcome of orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:451-62.
35. González-Segura C, Pascual M, García Huete L, Cañizares R, Torras J, Corral L, et al. Donors with positive blood culture: could they transmit infections to the recipients? *Transplant Proc* 2005;37: 3664-6.
36. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Serra R, Lepore M, Fop F, et al. Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1253-9.
37. Yu AS, Vierling JM, Colquhoun SD, Arnaout WS, Chan CK, Khanafshar E, et al. Transmission of hepatitis B infection from hepatitis B core antibody-positive liver allografts is prevented by lamivudine therapy. *Liver Transpl* 2001;7:513-7.
38. Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, Gray E, Chesky A, Demetris AJ, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73:1598-602.
39. Testa G, Goldstein RM, Netto G, Abbasoglu O, Brooks BK, Levy MF, et al. Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 1998;65:925-9.

40. Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L, Olthoff KM, Shaked A, Nunes F, et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002;73:582-7.
41. Vargas HE, Laskus T, Wang LF, Lee R, Radkowski M, Dodson F, et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999;117:149-53.
42. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001;234:384-93.
43. Laskus T, Wang LF, Rakela J, Vargas H, Pinna AD, Tsamandas AC, et al. Dynamic behavior of hepatitis C virus in chronically infected patients receiving liver graft from infected donors. *Virology* 1996;220:171-6.
44. Melada E, Maggi U, Rossi G, Caccamo L, Gatti S, Paone G, et al. Back-table arterial reconstructions in liver transplantation: single-center experience. *Transplant Proc* 2005;37:2587-8.
45. Koops A, Wojciechowski B, Broering DC, Adam G, Krupski-Berdién G. Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies. *Surg Radiol Anat* 2004;26:239-44.
46. Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant* 2002;6:378-87.
47. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donor. *Lancet* 1989;2:497.
48. Emre S, Soejima Y, Altaca G, Facciuto M, Fishbein TM, Sheiner PA, et al. Safety and risk of using pediatric donor livers in adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:41-7.
49. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:1317-21.