

Oxigenoterapia Hiperbárica em Pacientes Submetidos ao Transplante Hepático: Uma Revisão Integrativa

Bruna Siqueira Schwambach¹ , Maria Eduarda Lourenço de Sá Braga¹ , Luíza Azevedo Ferreira¹ , Sofia Vasconcelos Andrade¹ , Cecília de Andrade Falcão Fernandes Vieira¹ , Letícia Cardoso Mendonça Corrêa de Oliveira¹ , Maria Clara Santini Batista¹ , Bruna Maria Nahum de Souza¹ , Hugo Rafael de Souza e Silva¹ , Manuela Izidio de Lima^{1,*} , Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto² 

1. Universidade de Pernambuco  - Faculdade Ciências Médicas - Departamento de Iniciação à Metodologia de Pesquisa - Recife/PE - Brasil. 2. Universidade de Pernambuco  - Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Serviço de Cirurgia Geral e Transplante de Fígado - Recife/PE - Brasil.

*Autora correspondente: manuela.izidio@upe.br

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Out. 09, 2023 | Aprovado: Out. 25, 2023

Como citar: Schwambach BS, Braga MELS, Ferreira LA, Andrade SV, Vieira CAFF, Oliveira LCMC, Batista MCS, Souza BMN, Silva HRS, Lima MI, Fonseca Neto OCL. Oxigenoterapia Hiperbárica em Pacientes Submetidos ao Transplante Hepático: Uma Revisão Integrativa. 2023. BJT. 2023.26 (01):e3523. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.537_PORT

RESUMO

Introdução: Pacientes hepatopatas, geralmente, apresentam um quadro clínico grave que pode se intensificar rapidamente fazendo com que a espera até o transplante de fígado ou o pós-cirúrgico tenha má prognósticos. Com isso, a oxigenoterapia hiperbárica é descrita em alguns estudos como uma alternativa nesses casos por mitigar os efeitos das doenças e do transplante hepático. **Objetivo:** Descrever os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica no pré e no pós-operatório de pacientes submetidos ao transplante hepático. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Integrativa na base de dados PubMed e Web Of Science. Foi utilizado os descritores: “Hyperbaric oxygenation”, “Liver transplantation” e “Hyperbaric oxygen therapy” com o operador booleano “AND”, e selecionados artigos de relevância para o tema. Inicialmente, foram selecionados 49 artigos, todos publicados nos últimos 20 anos, em português e/ou inglês. Após análise, 6 artigos corresponderam ao objetivo proposto. **Resultados:** Pode-se verificar que o conteúdo intraoperatório de O₂ sistêmico afeta a recuperação pós-operatória em pacientes submetidos ao transplante de fígado. A oxigenoterapia hiperbárica precoce atua como protetor na redução da gravidade da lesão de isquemia/reperfusão dos hepatócitos. A oxigenoterapia hiperbárica também influencia na resposta imune do paciente submetido ao transplante de fígado, reduzindo a incompatibilidade. Ainda sobre os efeitos imunomodulatórios da oxigenoterapia hiperbárica, essa terapia se mostrou eficaz no auxílio da prevenção de infecções pós-operatórias por melhorar a atividade antibacteriana das células imunes e aumentar o efeito bactericida dos antibióticos. Tratando-se de pacientes em lista de espera para transplante de fígado, foi observado após tratamento com a oxigenoterapia a diminuição no número e na intensidade dos episódios de encefalopatia, melhora do prurido e sentimento de bem-estar. No quesito disfunção precoce do aloenxerto, foi demonstrado que pacientes com disfunção apresentaram valores mais baixos de O₂ nas fases anepática e neo-hepática, quando comparado com os pacientes sem disfunção no período pós-operatório. Além disso, durante a fase anepática, o conteúdo do nível de SatO₂ também foi menor no grupo com disfunção do que nos sem disfunção. **Conclusão:** A oxigenoterapia hiperbárica é benéfica na preservação do fígado, uma vez que ajuda a manter a função hepática, a prolongar o tempo de preservação do fígado e melhorar o resultado do transplante hepático.

Descritores: Oxigenação hiperbárica; Oxigenoterapia hiperbárica; Transplante de fígado.

Hyperbaric Therapy in Patients Undergoing Liver Transplantation: An Integrative Review

ABSTRACT

Introduction: Patients with liver disease generally have a serious clinical condition that can rapidly worsen, making the wait until liver transplantation or post-surgery a poor prognosis. Hyperbaric oxygen therapy has therefore been described in some studies as an alternative in these cases, as it mitigates the effects of the diseases and liver transplantation. **Objective:** To describe the effects of hyperbaric oxygen therapy in the pre- and post-operative periods of patients undergoing liver transplantation. **Methods:** This is an Integrative Review using the PubMed and Web Of Science databases. The following descriptors were used: “Hyperbaric oxygenation”,

“Liver transplantation” and “Hyperbaric oxygen therapy” with the Boolean operator “AND”, and articles of relevance to the topic were selected. Initially, 49 articles were selected, all published in the last 20 years, in Portuguese and/or English. After analysis, 6 articles matched the proposed objective. **Results:** It can be seen that intraoperative systemic O_2 content affects postoperative recovery in patients undergoing liver transplantation. Early hyperbaric oxygen therapy acts as a protector in reducing the severity of hepatocyte ischemia/reperfusion injury. Hyperbaric oxygen therapy also influences the immune response of patients undergoing liver transplantation, reducing incompatibility. Still on the subject of the immunomodulatory effects of hyperbaric oxygen therapy, this therapy has been shown to be effective in helping to prevent post-operative infections by improving the antibacterial activity of immune cells and increasing the bactericidal effect of antibiotics. In the case of patients on the waiting list for liver transplants, a reduction in the number and intensity of encephalopathy episodes, an improvement in pruritus and a feeling of well-being were observed after treatment with oxygen therapy. In terms of early allograft dysfunction, it was shown that patients with dysfunction had lower O_2 values in the anepathic and neo-hepatic phases when compared to patients without dysfunction in the post-operative period. In addition, during the anepathic phase, the content of the $SatO_2$ level was also lower in the group with dysfunction than in those without. **Conclusion:** Hyperbaric oxygen therapy is beneficial in liver preservation, as it helps to maintain liver function, prolong liver preservation time and improve the outcome of liver transplantation.

Descriptors: Hyperbaric oxygenation; Hyperbaric Oxygenation; Liver transplantation.

INTRODUÇÃO

Em 1937, o Dr. Albert Behnke, servindo na Marinha dos Estados Unidos, sugeriu pela primeira vez o uso de oxigênio (O_2) em pressões elevadas durante a terapia de recompressão que atualmente é utilizada na doença descompressiva, embolia gasosa arterial, intoxicação por monóxido de carbono e em outras condições. A partir disso, a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) ficou definida como a administração de O_2 a 100% por até várias horas sob uma pressão de 2 a 3 vezes a pressão atmosférica ao nível do mar, no interior de uma câmara hiperbárica. Os efeitos colaterais são raros e a toxicidade do O_2 aparece principalmente quando usado em doses altas e por um período maior do que o recomendado.¹

O suprimento de O_2 depende do fluxo sanguíneo e do conteúdo de O_2 circulante, o que depende do nível de hemoglobina, da pressão parcial do O_2 (PaO_2) e do nível de saturação de O_2 ($SatO_2$). O desequilíbrio entre o suprimento e a demanda do O_2 resulta no quadro de hipóxia tecidual que se for prolongado leva a uma diminuição da produção de trifosfato de adenosina (ATP), utilizado para a homeostase metabólica dos órgãos, e subsequente desenvolvimento de lesão tecidual irreversível relacionada à falência de órgãos.²

A OHB tem sido amplamente utilizada como tratamento adjuvante para vários estados patológicos, predominantemente relacionados a condições hipóxicas e/ou isquêmicas. No Brasil, as indicações foram regulamentadas pelo Conselho Federal de Medicina, mediante resolução CFM 1.457/95 em casos de embolia gasosa, doença descompressiva, síndrome de Fournier, gangrena gasosa, infecções necrotizantes de partes moles, retalhos ou enxertos comprometidos e entre outras situações indicativas.¹

Nas doenças hepáticas, o emprego da OHB foi estudado em quadros de trombose da artéria hepática (TAH), na lesão hepática aguda, na esteato-hepatite não alcoólica (NASH), infecções bacterianas, fibrose e câncer. Em casos de doença hepática em estágio terminal como o carcinoma hepatocelular e a insuficiência hepática aguda, o transplante de fígado (TxF) é amplamente adotado como o tratamento definitivo. No entanto, existem desafios importantes que podem causar a falha do enxerto hepático, incluindo isquemia, lesão de preservação e reperfusão (LPR) e rejeição imunológica. Com isso, estudos demonstraram que a OHB protege contra lesões de isquemia/reperfusão (I/R) de órgãos e tem efeitos imunomoduladores.^{1,3,4}

A rejeição celular aguda (RCA) afeta aproximadamente 30 a 40% dos pacientes após o TxF. Embora a RCA seja efetivamente tratada com agentes imunossuppressores modernos, isso aumenta significativamente a morbidade pós-operatória e o custo geral do procedimento. Evidências recentes sugerem uma correlação entre a gravidade da lesão por isquemia, preservação e reperfusão (LIPR) e RCA. Com isso, limitar a gravidade da LIPR pode reduzir a incidência de não função primária do enxerto, bem como a RCA após o transplante hepático (TxH). A partir disso, estudos demonstraram que a HBO reduz a gravidade da LIPR, bem como modula a resposta imune humoral e celular.⁵

Vale ressaltar ainda que a OHB também foi benéfica na fase pré-operatória do TxF, enquanto os pacientes estão na fila de espera para a realização do procedimento, uma vez que permite mitigar o avanço da doença hepática de forma a possibilitar mais tempo de vida até a realização do transplante.³

Portanto, o objetivo deste trabalho é analisar informações disponíveis na literatura sobre a utilização da oxigenoterapia hiperbárica no pré e no pós operatório de pacientes submetidos ao TxH, com o propósito de avaliar seus efeitos positivos e negativos nesses casos.

MÉTODOS

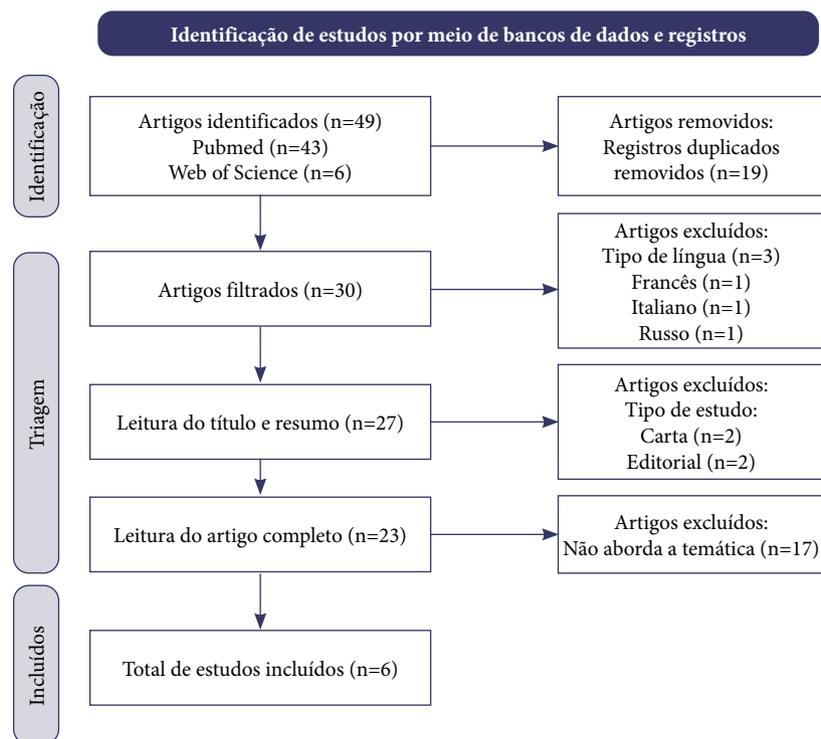
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura construída a partir dos seguintes passos: 1) Identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa; 2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) Análise crítica dos estudos incluídos a partir dos níveis de evidência; 5) Discussão dos resultados e 6) Apresentação da revisão integrativa.⁶

Em vista disso, foi formulada de acordo com a estratégia PICO, que representa um acrônimo para Patient (Pessoa/Problema), Intervention (Intervenção), Comparison (Comparação) e Outcomes (Resultados), a pergunta norteadora. Dessa maneira, a seguinte questão de pesquisa foi desenvolvida: Quais os benefícios da utilização da oxigenoterapia hiperbárica em pacientes submetidos ao TxH?

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada nos seguintes *DATABASES* - *PubMed* e *Web Of Science*. Foi utilizado os seguintes descritores validados pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Hyperbaric oxygenation”, “Liver transplantation” e “Hyperbaric oxygen therapy”. Os descritores foram permutados pelo operador booleano “AND” e houve restrição de lapso temporal, sendo selecionados artigos dos últimos 20 anos. A utilização dos descritores em inglês se deve ao funcionamento das bases de dados e pela maioria dos artigos indexados estarem disponíveis na língua inglesa fazendo com que a busca com os descritores em português limite os resultados a apenas artigos que disponibilizam a versão em português e inglês.

Na *PubMed* e na *Web Of Science* utilizou-se os descritores e as buscas ficaram ampliadas a todos os campos, sendo encontrados 43 e 6 artigos, respectivamente. Ao final, foram totalizados 49 artigos.

Para a seleção sistematizada dos artigos, foi utilizada a ferramenta RAYYAN - Intelligent Systematic Review, considerando-se a estratégia de busca do PRISMA Statement 2020 de acordo com o CARE Guidelines do Equator Network para Revisões Sistemática, descrito na Fig. 1.⁷



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Triagem dos artigos com o fluxograma PRISMA Statement 2020 para revisões sistemáticas.

Na triagem dos artigos foram utilizados os critérios de screening (inclusão e exclusão), sendo excluídos os artigos duplicados e os que não enquadraram-se no foco da pesquisa sobre a utilização da oxigenoterapia hiperbárica em pacientes submetidos ao TxH. Com isso, a prioridade da busca foi considerar apenas artigos científicos que descrevessem o funcionamento geral da oxigenoterapia hiperbárica, os efeitos protetores da OHB na lesão de isquemia e reperfusão hepática, os efeitos imunomoduladores da OHB e as possíveis aplicações da OHB na regeneração e no TxH.

Os artigos que se enquadram na temática foram analisados e classificados de acordo com os níveis de evidência que dependem da abordagem metodológica adotada e, com isso, representam a qualidade da evidência científica. Neste estudo, os artigos foram categorizados no nível 2 que significa estudos do tipo retrospectivos e prospectivos e no nível 4 que representa trabalhos do tipo revisão narrativa.

RESULTADOS

Os resultados foram descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor	Periódico/Ano	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados	Nível de evidência
KREIMER, F. et al.	ABCD: Arq. Bras. Cir. Dig./2011	Avaliar os dados clínicos e laboratoriais sobre a função hepática em pacientes cirróticos em lista de espera para transplante hepático, submetidos à oxigenoterapia hiperbárica (OHB).	Estudo prospectivo	30% dos pacientes relataram diminuição no número e na intensidade da encefalopatia. Não houve casos de peritonite bacteriana espontânea e sangramento gastrointestinal, e não houve aumento na gravidade da ascite. Dois pacientes relataram melhora no prurido, e quatro melhora no estado geral em poucas semanas após sessões de OHB.	II
SUN, Y. et al.	International journal of medical sciences/2018	Resumir o papel da OHB nas doenças e na regeneração hepática, discutir a toxicidade do OHB e avaliar o potencial de aplicação clínica da OHB no fígado.	Revisão narrativa	A maior parte dos estudos avaliaram de forma positiva a OHB como tratamento adjuvante para o transplante de fígado, a lesão hepática aguda, a esteatohepatite não alcoólica, a fibrose, o câncer, e especialmente para a trombose da artéria hepática. Além disso, aplicar a OHB de forma precoce leva a melhores resultados na maioria das situações.	IV
UENO, S. et al.	Langenbecks Arch Surg/2011	Avaliar a utilidade da OHB aguda após a ressecção hepática para pacientes com CHC, a fim de minimizar a necessidade de transfusões de sangue perioperatórias.	Estudo prospectivo	Seis pacientes do grupo OHB, que apresentaram sangramento maior intraoperatório ou hipóxia hepática fatal ($ShvO_2 < 50\%$), os níveis de $ShvO_2$ e lactato sérico melhoraram significativamente após OHB. Quando comparado ao grupo controle, o grupo OHB apresentou melhores alterações de $ShvO_2$, lactato sérico e níveis de bilirrubina nos primeiros 3 dias de pós-operatório após a cirurgia. Além disso, o grupo OHB não apresentou complicações fatais e apresentou menor incidência de hiperbilirrubinemia pós-operatória do que o grupo controle.	II
LEE, M.V. et al.	Medicine/2020	Investigar o papel do conteúdo intraoperatório de oxigênio no desenvolvimento de disfunção precoce do aloenxerto (DPA) em pacientes submetidos ao transplante de fígado de doador vivo.	Estudo observacional	O menor teor de oxigênio sistêmico está associado à recuperação funcional prejudicada do enxerto após transplante de fígado de doador vivo. A análise dos conteúdos de oxigênio intraoperatórios revelou que os pacientes com DPA pós-operatório apresentaram menores teores de oxigênio nas fases anepática e neo-hepática, em comparação aos pacientes sem DPA pós-operatório. O conteúdo de hemoglobina e a PaO_2 durante as fases anepática e neo-hepática e a $SatO_2$ durante a fase anepática foram menores no grupo DPA do que no grupo não-DPA. A análise das mudanças seriadas no conteúdo de oxigênio em cada grupo revelou que o conteúdo de oxigênio aumentou da fase pré-hepática para as fases anepática e neo-hepática no grupo não DPA. No entanto, no grupo DPA, o teor de oxigênio diminuiu da fase pré-hepática para as fases anepática e neo-hepática. No grupo não DPA, o conteúdo de hemoglobina aumentou da fase pré-hepática para as fases anepática e neo-hepática. Contudo, a $SatO_2$ durante a fase neo-hepática e a PaO_2 durante a fase anepática foram menores do que seus respectivos níveis durante a fase pré-anepática. No grupo DPA, o conteúdo de hemoglobina, $SatO_2$ e PaO_2 durante a fase anepática foram menores do que seus respectivos níveis durante a fase pré-anepática.	II

Continua...

Tabela 1. Continuação.

Autor	Periódico/Ano	Objetivo	Tipo de estudo	Resultados	Nível de evidência
VIJAYARAGAVAN, M. et al.	HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association/2007	Revisa a lógica da terapia OHB no campo do transplante com ênfase particular no transplante de fígado.	Revisão narrativa	Demonstrou resultados benéficos em relação ao emprego da OHB em pacientes submetidos ao transplante de fígado.	IV
LV, H. et al.	Med Gas Res/2016	Apresentar a OHB no transplante de fígado, incluindo doadores e receptores.	Revisão Narrativa	A OHB apresentou capacidade de aumentar a oxigenação dos tecidos, auxiliar na preservação do fígado no transplante, e pode ser aplicada em diversas fases operatórias. Os efeitos anti-oxidativos, anti-inflamatórios e anti- apoptose foram propostos como causas da eficiência da terapia. A correlação entre OHB e imunomodulação ainda não é exata, apesar de diversos estudos apresentarem um efeito imunossupressivo através da OHB em casos de doença.	IV

OHB Oxigenoterapia hiperbárica. CHC Carcinoma hepatocelular. ShvO₂ Saturação hepática venosa de oxigênio. DPA Disfunção precoce do aloenxerto. PaO₂ Pressão parcial de oxigênio. SatO₂ Saturação de oxigênio. Fonte: Elaborado pelos autores.

A partir da análise dos artigos, pode-se verificar que o conteúdo intraoperatório de O₂ sistêmico afeta a recuperação pós-operatória em pacientes submetidos ao TxF. A OHB precoce atua como protetor na redução da gravidade da lesão de I/R dos hepatócitos, logo os efeitos da OHB são dependentes do tempo de administração da terapia, já que a regeneração do fígado está intimamente ligada à oxigenação.^{1,8}

A OHB também influencia na resposta imune do paciente submetido ao TxF, reduzindo a incompatibilidade. Os indicadores clínicos de imunossupressão geral após a realização da OHB abrangem a diminuição da resposta aos antígenos, o enfraquecimento das respostas autoimunes e a rejeição mais lenta de aloenxertos.¹ Ao se considerar a significativa inibição de produção dos interferons gama (IFN- γ) pelos linfócitos presentes no sangue periférico, num período de 24 horas após a exposição à terapia com OHB, atribui-se esse efeito predominantemente a ação hiperbárica da terapia e não à hiperoxemia. Estudos em animais demonstraram ainda mais o efeito depressivo do IFN- γ através da terapia hiperbárica na ausência de hiperoxemia, concluindo que o efeito hiperbárico que opera no citoesqueleto da célula, reduzindo o IFN- γ sem aumento da tensão de oxigênio.³

Ainda sobre os efeitos imunomodulatórios da OHB, essa terapia se mostrou eficaz no auxílio da prevenção de infecções pós-operatórias por melhorar a atividade antibacteriana das células imunes e aumentar o efeito bactericida dos antibióticos.¹ Foi demonstrado também a possibilidade da terapia HBO em alterar a expressão do antígeno do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I da superfície celular.³

Tratando-se de pacientes em lista de espera para TxF, em um estudo foi realizada a OHB em nove sessões com duração de 1 hora, em atmosfera de O₂ a 100%, sob pressão de 2,8 atmosferas absolutas, nesses indivíduos. Após o tratamento, foi observado que 30% dos indivíduos que realizaram tratamento com OHB apresentaram diminuição no número e na intensidade dos episódios de encefalopatia. Não houve evidências de quadros de peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva ou alteração no grau de ascite. Um em cada cinco relatou pequena melhora no prurido, e dois em cada cinco relatou sentimento de bem-estar por um período de algumas semanas após sessões de OHB.⁵

No quesito disfunção precoce do aloenxerto (DPA), a verificação dos conteúdos de O₂ intraoperatórios, de hemoglobina e da PaO₂ dissolvida no sangue arterial demonstrou que os pacientes, em um estudo, com DPA apresentaram valores mais baixos de O₂ nas fases anepática e neo-hepática, quando comparado com os pacientes sem DPA no período pós-operatório. Além disso, durante a fase anepática, o conteúdo do nível de SatO₂ também foi menor no grupo com DPA do que nos sem DPA.²

No mesmo estudo, a análise das mudanças no conteúdo de O₂ em cada grupo revelou que nos pacientes com DPA pós-operatória o teor de O₂ diminuiu da fase pré-anepática para as fases anepática e neo-hepática e que o conteúdo de hemoglobina, SatO₂ e PaO₂ durante a fase anepática foram menores do que seus respectivos níveis durante a fase pré-anepática. Em relação aos pacientes sem DPA, a análise dessas alterações revelou um aumento do conteúdo de O₂ da fase pré-hepática para as fases anepática e neo-hepática. Já em análise ao conteúdo de hemoglobina, houve um aumento na fase pré-hepática para as fases anepática e neo-hepática, no entanto a SatO₂ na fase neo-hepática e a PaO₂ na fase anepática foram menores do que seus respectivos níveis na fase pré-anepática nos pacientes sem DPA.²

No contexto de investigação da prevalência intraoperatória de conteúdo normal de O₂, os pacientes com DPA tiveram um menor predomínio do que os sem disfunção pós-operatória. A avaliação das mudanças na prevalência de conteúdo normal de

O₂ mostrou que o domínio foi maior nas fases anepática e neo-hepática do que na fase pré-anepática nos pacientes sem DPA, já o grupo com DPA, não houve diferenças significativas na prevalência entre a fase pré-hepática e as fases anepática e neo-hepática.^{2,8}

Ainda no mesmo estudo, um modelo que incluiu o conteúdo de O₂ durante a fase anepática e o nível de PCR antes da cirurgia foi significativamente associado ao DPA pós-operatório. Também no mesmo estudo, as análises registraram que a duração mediana da hospitalização foi maior no grupo com DPA, sendo 32 dias em média, do que no grupo sem DPA, que possui duração média em cerca de 25 dias. Destaca-se ainda que as incidências de lesão renal aguda foram cerca de 26,2% em pacientes sem DPA e 47,5% nos com disfunção e as chances de ocorrência de infecção, na qual possui um percentual de 6,6% para o grupo sem DPA e de 18,6% para os com DPA, evidenciaram números maiores de incidências em pacientes com DPA. Além disso, a frequência de mortalidade foi pior no grupo DPA com 33,9%, enquanto o sem disfunção apresentou uma taxa de 12,5% de mortalidade durante o período de acompanhamento.²

Em outra pesquisa, para manter o nível de hemoglobina no perioperatório maior do que 7,0 g/dl, transfusões de hemácias foram realizadas em 13 pacientes do grupo controle e 13 do grupo OHB. Os volumes administrados de eritrócitos, plasma fresco congelado e plaquetas intra e pós-operatórios foram semelhantes nos grupos OHB, e nos grupos de controle. Foi administrada a terapia com OHB em 6 pacientes que apresentaram sangramento intraoperatório maciço. Após a terapia, os níveis baixos de hipóxia hepática tecidual fatal mostraram aumentos significativos, enquanto que os níveis séricos de lactatos despencaram.⁴

Por outro lado, os sete pacientes do grupo controle que apresentaram esse tipo de sangramento intraoperatório apresentaram saturação hepática venosa de oxigênio (ShvO₂) muito baixa e níveis elevados de lactato após 6 horas do término da ressecção hepática, a qual teve o tempo similar ao período após a primeira OHB. Ao comparar esses dois valores entre os grupos, notou-se diferença significativa na ShvO₂, porém não significativa nos níveis séricos de lactato. Essas diferenças na mudança de ShvO₂ e nos níveis séricos de lactato foram percebidas claramente durante os primeiros 3 dias do pós-operatório. Além disso, as alterações nos níveis séricos de bilirrubina nos pacientes submetidos à OHB se recuperaram mais cedo do que no grupo controle.⁴

Por fim, uma das limitações do presente estudo foi que a discussão científica sobre a aplicação da OHB no TxH ainda está bastante restrita a relatos de casos de TAH após o transplante e estudos que envolvem animais, não havendo estudos prospectivos randomizados e controlados publicados com seres humanos suficientes que corroborem com a eficácia da aplicação dessa terapia nessa situação.

DISCUSSÃO

Manejo da OHB

A evolução crítica dos pacientes em lista de espera estimula estudos sobre a utilização da OHB em portadores de doenças hepáticas em estágio avançado em lista, como forma de melhorar seu estado e sua qualidade de vida, permitindo, talvez, sua chegada ao TxH.

A OHB atua basicamente por meio de dois fatores físicos relacionados ao ambiente hiperbárico: os efeitos mecânicos da pressão e o aumento da oxigenação nos tecidos. No sistema hematológico, com o uso da OHB, tem-se o aumento na elasticidade dos glóbulos vermelhos, da atividade de neutrófilos e a redução na agregação plaquetária.²

Entretanto, o oxigênio pode ser tóxico e isso deve-se principalmente ao início da reação em cadeia dos radicais livres pelo O₂, que pode se agravar espontaneamente com a consequente peroxidação lipídica. A fase inicial da OHB envolve o metabolismo do peróxido lipídico, que pode ser reduzido pela reação da glutatona peroxidase. A última fase está ligada à oxidação da glutatona e liberação de dissulfeto de glutatona (GSSG). O GSSG é então reduzido através da reação da glutatona redutase, ligando-se à oxidação do NADPH, que, posteriormente, gera mais espécies reativas de oxigênio e, finalmente, leva à morte celular. Todas essas alterações pela OHB podem causar a interrupção patológica das funções fisiológicas, incluindo a interrupção da biossíntese. A maior parte da toxicidade do oxigênio hiperbárico observada ocorreu sob condições acima de 3 atmosferas absolutas (ATA), mas na aplicação clínica, a OHB é controlada abaixo de 2 ATA. No entanto, um regime antioxidante, rico em vitaminas C e E, pode ser usado para compensar o estresse oxidativo no fígado.^{2,8}

Efeitos protetores da OHB na lesão de isquemia e reperfusão hepática

Durante o TxH, o órgão doado passa por um processo de isquemia, o qual é mitigado por meio da técnica de preservação, mas que pode causar danos significativos no fígado e, posteriormente, é reperfundido após o implante no receptor. Estudos crescentes indicam que a I/R do fígado está intimamente relacionada ao início e à gravidade da rejeição aguda após o TxH.¹

A OHB precoce desempenhou um papel protetor na redução da gravidade da lesão de I/R e fibrogênese dos hepatócitos, diminuindo o estresse oxidativo, a perda de energia por ATP, necrose ou apoptose, bem como melhorando a patência microvascular. Após a lesão de I/R, a OHB pode assegurar a homeostase hepática que é caracterizada pela diminuição do acúmulo e ativação de neutrófilos, bem como pela melhora da função mitocondrial. Além disso, a oxigenoterapia facilitou a proliferação

e regeneração dos hepatócitos por meio de melhorias na angiogênese, atividade antioxidante, função mitocondrial e estabilidade do metabolismo energético.^{2,5,8}

O óxido nítrico (NO) tem duplo papel na lesão de I/R hepática. A NO sintase endotelial (NOS_e) é expressa principalmente nas células endoteliais e pode dilatar a microcirculação em caso de hipóxia. Por outro lado, a NO sintase induzível (NOS_i) pode ser ativada por interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e lipopolissacarídeos em neutrófilos e macrófagos, aumentando a produção de NO, que podem aumentar a permeabilidade vascular e causar danos aos tecidos. Os efeitos tóxicos do NO derivado da NOS_i provavelmente se devem à maior produção de radicais superóxidos, e não à toxicidade do próprio NO. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a OHB é capaz de induzir seletivamente a ativação da NOS_e e inibir a ativação da NOS_i, exercendo efeitos protetores.^{1,3}

Na lesão de I/R hepática, uma grande quantidade de mediadores inflamatórios e quimiocinas são produzidos por células inflamatórias que então ativam leucócitos, plaquetas e células endoteliais. A expressão subsequente de moléculas de adesão em células endoteliais vasculares pode promover a adesão de leucócitos a essas células endoteliais, levando à agregação e infiltração de leucócitos nas células. A OHB pode reduzir a migração e a adesão de leucócitos por meio da diminuição da expressão das moléculas de adesão CD11 e CD18, dois ligantes da molécula de adesão celular intercelular-1 (ICAM-1). Foi relatado que o tratamento único com OHB também diminuiu a expressão de ICAM-1 em células endoteliais, o que pode atenuar a adesão de leucócitos às células endoteliais. A inibição da interação endotelial-neutrófilo foi atribuída como um mecanismo subjacente aos efeitos protetores da OHB na lesão de I/R(1). A adesão de leucócitos também ocorre por meio da regulação positiva de selectinas, P e E, expressas nas superfícies endoteliais. A P-selectina está presente em sua forma pré-fabricada dentro das células e, portanto, regula e se liga muito rapidamente ao seu ligante CD15 nos neutrófilos. A regulação positiva da E-selectina requer nova síntese e, portanto, é mais lenta e se liga a uma molécula nos neutrófilos.³

Há evidências de que a OHB é capaz de inibir o estresse oxidativo induzido por I/R. Esse estresse ocorre devido a uma grande quantidade de espécies reativas de oxigênio produzida nas células, principalmente nas células inflamatórias, causando danos à membrana celular e organelas via peroxidação lipídica, nitratação de proteínas e modificação do DNA. A exposição ao O₂ normobárico a 100% aumenta o grau dessa lesão durante a reperfusão. Embora a OHB tenha aumentado as espécies reativas de oxigênio, ela reduz a peroxidação lipídica. A OHB também pode inibir a apoptose de hepatócitos na fase de isquemia, mas a aplicação de OHB na fase de reperfusão não consegue suprimir a apoptose de hepatócitos. Isso pode ser justificado pelo fato de que a OHB administrada na fase de isquemia melhora o fornecimento de O₂ aos tecidos, o que atenua a produção de espécies reativas de oxigênio na fase de reperfusão.¹

Efeitos imunomoduladores da OHB

O tratamento com a OHB tem demonstrado eficácia na modulação do sistema imunológico durante o TxF, promovendo a supressão da resposta imune humoral e celular. Tais efeitos estão relacionados à repercussão da tensão hiperbárica exercida pela OHB nos linfócitos T, célula de papel crucial na imunidade. A manipulação dos níveis de tensionamento hiperbárico categórico da OHB, permite melhorar a atividade leucocitária, mais especificamente a classe citotóxica dos linfócitos, os linfócitos T, quanto atuar de forma inibitória, interferindo na fisiologia celular de maneira a regular o padrão normal de comportamento.^{1,3}

Destaca-se que os efeitos da OHB sobre os linfócitos estão diretamente relacionados à pressão utilizada na terapia. A OHB aplicada a 100 kPa por 60 a 90 minutos demonstrou melhorar a atividade dos linfócitos T citotóxicos. No entanto, quando a OHB foi administrada a 150 kPa por 30 a 60 minutos, observou-se uma inibição dessa atividade. Verificou-se também que, em tratamento de células estimuladoras alogênicas com cultura OHB, foi anulada a atividade de linfócitos T citotóxicos, respostas proliferativas e produção de IFN- γ em uma reação de linfócitos mistos.^{1,3}

Em um estudo, a função imunológica de 12 pacientes não cirróticos submetidos a hepatectomia eletiva devido ao câncer de fígado foi avaliada após a aplicação de 2 ciclos de tratamento com OHB, com uma pressão de 200 kPa e O₂ puro a 100%, durante 60 minutos. As análises foram realizadas em 3 horas e 24 horas após a hepatectomia. Os resultados indicaram uma significativa diminuição e retardamento nos níveis máximos de elastase de leucócitos polimorfonucleares (PMNE) e trombomodulina (TM). Além disso, a expressão elevada de CD18, uma proteína relacionada à adesão de leucócitos, foi notavelmente suprimida após a exposição à OHB.^{4,9}

A OHB também é reconhecida por sua capacidade de combater infecções. Estudos têm evidenciado que as funções dos neutrófilos, especialmente a atividade antibacteriana, estão fortemente correlacionadas com a concentração de O₂. Quando a PaO₂ excede 30 mmHg, a capacidade de destruição dos neutrófilos permanece normal, por outro lado, um PaO₂ inferior a 30 mmHg compromete consideravelmente a explosão respiratória, um fenômeno que representa a atividade vital das células imunes, devido a possíveis danos à cadeia respiratória mitocondrial. Dessa forma, a OHB aprimora a atividade antibacteriana das células do sistema imunológico e intensifica o poder bactericida dos antibióticos, o que, por sua vez, pode contribuir significativamente para a prevenção de infecções pós-operatórias.¹

A modulação da OHB no sistema imunológico pode ser feita a partir da concentração relativa de receptores de alta e baixa afinidade para a interleucina-2 (IL-2) nos linfócitos T. A ligação aos receptores de alta afinidade estimula a proliferação celular, enquanto o oposto é verdadeiro para os receptores de baixa afinidade. Dessa forma, a OHB pode alterar a proporção desses receptores, levando à redução da proliferação das células T.³

Quanto aos macrófagos, a OHB condiciona a liberação de TNF- α em macrófagos não estimulados pela presença de componentes hiperbáricos e hiperoxêmicos. No entanto, para macrófagos expostos ao lipopolissacarídeo bacteriano, apenas o componente hiperbárico se mostra necessário. É importante notar que, em alguns estudos, foi observado um aumento inicial na secreção de TNF- α e IL-1 em pacientes com doença de Crohn e em voluntários saudáveis submetidos à OHB, mas essa resposta diminuiu com a continuação da terapia. Além disso, a produção de IFN- γ pelos linfócitos do sangue periférico foi significativamente inibida por até 24 horas após a exposição à OHB, sendo esse efeito atribuído sobretudo à influência hiperbárica da terapia, em contraste com a hiperoxemia.³

Outro mecanismo pelo qual a terapia com OHB pode prevenir danos nos tecidos devido à lesão de reperfusão é fornecendo O₂ suplementar para gerar fagócitos que desintoxicam os radicais de oxigênio altamente reativos antes que eles causem danos nos tecidos reperfundidos. Esses fagócitos incluem superóxido dismutase, catalase, peroxidase e glutatona.¹⁰

Por fim, a terapia de OHB também exerce um efeito inibitório sobre o sistema de integrina β 2 em neutrófilos. O sistema β 2-integrina desencadeia a aderência dos neutrófilos ao endotélio da vênula pós-capilar por meio da molécula de adesão intracelular. A inibição desse processo impede a agregação de neutrófilos nas vênulas pós-capilares, evitando assim, o aspecto de “não refluxo” nas lesões de reperfusão. Estudos demonstraram que a OHB não afeta o número de receptores β 2-integrina nem a resposta respiratória explosiva dos neutrófilos, o que mantém a função geral dessas células intacta. No entanto, a terapia com OHB demonstrou ter um efeito inibitório distinto em função do sistema β 2-integrina.¹⁰

Aplicações da OHB na regeneração e no TxH

Após uma lesão hepática, o fígado começa a regeneração para reparar a lesão. Esse processo é proporcional ao consumo de O₂ e, após a lesão hepática, o metabolismo requer uma quantidade aumentada de O₂ para propiciar a fosforilação oxidativa mitocondrial para restaurar a carga energética hepática. O aumento do fluxo sanguíneo portal e o suprimento de O₂ produzido pela arterialização da veia porta tem efeitos fundamentais no metabolismo energético hepático e na regeneração hepática. Na regeneração acelerada do fígado, o O₂ para a regeneração normal será insuficiente. Teoricamente, a OHB pode aumentar o O₂ para a fosforilação oxidativa mitocondrial, levando à produção elevada de ATP. Em pacientes submetidos à hepatectomia, os efeitos foram atribuídos à expressão aumentada do fator de crescimento endotelial vascular após OHB.¹

Em um estudo realizado, a primeira OHB foi administrada 3 horas após o término da hepatectomia e foi seguida em 24 e 48 horas por tratamento repetido. A OHB aguda melhorou a hemodinâmica hepática pós-operatória e a função hepática, mesmo nos dois pacientes com hipóxia grave, ShvO₂ < 50%, causada por cirrose, eventos operatórios e sangramento intraoperatório importante. Além disso, os níveis pós-operatórios de ShvO₂ e lactato sérico no grupo OHB melhoraram, quando comparados com os do grupo controle, especificamente durante as primeiras 24 horas. A alteração dos níveis séricos de bilirrubina também indica que a OHB precoce poderia ser responsável pela manutenção do metabolismo hepático sem insuficiência energética, uma vez que sabe-se que a excreção de pigmentos biliares no espaço canalicular ocorre contra um gradiente de concentração considerável e é dependente de ATP.^{4,8,9}

Nos casos de carcinoma hepatocelular (CHC), foi constatado que a OHB pode superar as deficiências no suprimento de O₂ sistêmico e hepático e, posteriormente, diminuir as complicações pós-operatórias. Além disso, a OHB melhorou a resposta imune pós-operatória e a sobrevida em longo prazo após a secção hepática em pacientes com CHC.^{4,9}

O menor teor de O₂ sistêmico está associado à recuperação funcional prejudicada do enxerto após TxH. A circulação de fluxo hepático consiste em um suprimento sanguíneo duplo no qual 75% do fluxo sanguíneo é proveniente da veia porta e 25% é proveniente da artéria hepática. No suprimento hepático de O₂, 50% da oxigenação é fornecida pela veia porta e 50% pela artéria hepática. A disponibilidade de O₂ é um aspecto fundamental do microambiente celular e está relacionada ao equilíbrio funcional e metabólico. Em particular, órgãos altamente metabólicos, como o fígado, requerem suprimento adequado de O₂ para a durabilidade do parênquima. Devido à estrutura anatômica hepática, a concentração de O₂ diminui progressivamente através dos sinusóides, da zona periportal para a zona perivenosa. A menor oferta de O₂ na zona perivenosa está associada com maior vulnerabilidade para lesão de hepatócitos induzida por hipóxia. Portanto, uma quantidade deficiente de O₂ sistêmico pode prejudicar a obtenção de um nível de O₂ adequado para atender à demanda metabólica do enxerto, eventualmente afetando a recuperação funcional do enxerto pós-transplante em pacientes submetidos ao TxH.²

Pacientes com DPA no pós-operatório apresentam menor conteúdo de O₂ imediatamente antes e continuamente após a reperfusão do enxerto, em comparação com pacientes sem DPA no pós-operatório. Após a fase pré-anepática, o conteúdo de O₂ diminuiu no grupo DPA, mas aumentou no grupo não DPA. A análise revelou que o teor de oxigênio durante a fase anepática e

níveis mais elevados de proteína C reativa (PCR) no pré-operatório foram fatores independentemente associados à ocorrência de DPA. No pós-operatório, os pacientes com DPA tiveram maior duração de hospitalização, maior incidência de lesão renal aguda e infecção e apresentaram taxas maiores de mortalidade, em comparação com pacientes sem DPA.²

A melhoria na oxigenação do fígado transplantado permite que fatores do receptor, como cicatrização de feridas e controle de infecções sejam intensificados. Quando as tensões de O₂ nos tecidos caem abaixo de 30 mmHg, a neovascularização é interrompida e os fibroblastos deixam de funcionar. Os neutrófilos também se tornam ineficazes no combate à infecção nessa PaO₂, porque não podem mais destruir bactérias oxidativamente, em razão de perderem a capacidade de gerar radicais tóxicos. A OHB também contribui para melhorar a entrega de O₂ aos tecidos, diminuindo o edema por meio da vasoconstrição. Além disso, protege contra a lesão de reperfusão que pode ocorrer após a recanalização da artéria hepática. A terapia com OHB inibe a peroxidação lipídica da membrana celular porque antagoniza as interações entre os radicais tóxicos do oxigênio e os lipídios da membrana celular. A OHB também é responsável por inibir a conversão dependente de leucócitos da xantina desidrogenase em oxidase, interrompendo assim a geração de radicais de oxigênio pela xantina oxidase. Esses radicais influenciaram no resultado da peroxidação lipídica.¹⁰

O uso da OHB também desempenha um papel no tratamento de complicações pós-transplante. A TAH após o TxH causa uma lesão hipóxica no fígado, o que, conseqüentemente, pode levar à gangrena e a insuficiência hepática. Se a artéria hepática for recanalizada, o fígado pode sofrer danos adicionais devido a uma lesão de I/R. O uso da OHB pode fornecer O₂ suficiente ao fígado através do sistema portal ou através da artéria hepática para evitar que os hepatócitos morram no período pós-trombótico inicial. Durante os tratamentos com OHB em 2 ATA em 100% de O₂, o teor de O₂ no sangue é aumentado em 125%, e isso não é possível apenas com O₂ suplementar ao nível do mar. O conteúdo de O₂ no sangue é a combinação de O₂ transportado pela hemoglobina e dissolvido no plasma. Esses mesmos estudos mostraram que a tensão de O₂ aumenta por um fator de 10 no plasma e em outros fluidos teciduais. Esse efeito do aumento do conteúdo de O₂ no sangue e no plasma pode neutralizar a diminuição do fornecimento de O₂ devido à TAH.^{8,10}

Vale ressaltar ainda que, em uma pesquisa, foi verificado o uso da OHB em um adulto receptor de transplante ortotópico de fígado que desenvolveu TAH. O paciente neste caso foi submetido a 30 tratamentos de OHB a 2,5 ATA por 1 hora cada. Foi acompanhado por 8 meses e durante esse período teve a normalização da função hepática o que permitiu ter alta hospitalar sem a necessidade de um retransplante.¹¹

A mielinólise pontina central (CPM) é a complicação neurológica mais grave do TxH e pode aumentar a mortalidade precoce. Em um estudo foi aplicado a terapia de OHB em um paciente do sexo masculino com CPM que realizou TxH de doador vivo após a presença de coma moderado, e o paciente apresentou bom reflexo de luz em ambas as pupilas, coma leve, aumento das atividades autonômicas, melhora da tensão dos músculos dos membros e escore elevado de Glasgow-Pittsburgh.¹²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos antioxidantes, antiinflamatórios e antiapoptóticos da OHB foram mecanismos atuantes na lesão de I/R hepática. A partir disso, foi possível verificar que a OHB é uma terapia benéfica na preservação do fígado, uma vez que ajuda a manter a função hepática, a prolongar o tempo de preservação do fígado e melhorar o resultado do TxH. Além disso, pode ser utilizada não apenas na manutenção do doador e do órgão doado, mas principalmente nos pacientes que irão ser submetidos ao transplante.

A menor concentração de O₂ arterial pode afetar negativamente a recuperação da função do enxerto após TxH, apesar da preservação do fluxo vascular hepático. Antes da reperfusão do enxerto, os níveis dos componentes do conteúdo de O₂, como o conteúdo de hemoglobina, a PaO₂ e a SatO₂, devem ser avaliados regularmente e mantidos com cuidado para garantir o fornecimento adequado de O₂ aos enxertos hepáticos transplantados. Como a transfusão de sangue alogênico parece ter complicações prejudiciais, a autotransfusão de resgate de sangue, como o uso de um dispositivo de proteção de células, é uma opção potencialmente segura e eficaz para manter a homeostase da hemoglobina durante a cirurgia.

Dessa forma, o uso da OHB aguda pós-operatória para reduzir a necessidade de transfusões de sangue pode ser empregada com o objetivo de superar as deficiências no suprimento de O₂ sistêmico diminuindo assim, as complicações pós-operatórias. Por fim, como efeito secundário, essa terapia pode promover a recuperação pós-operatória de respostas imunológicas benéficas para o controle do CHC.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Silva HRS, Lima MI e Fonseca Neto OCL; **Concepção e desenho:** Schwambach BS, Braga MELS, Ferreira LA, Andrade SV, Vieira CAFF, Oliveira LCMC, Batista MCS, Souza BMN, Lima MI e Fonseca Neto OCL; **Análise e interpretação dos dados:** Schwambach BS, Braga MELS, Ferreira LA, Andrade SV, Vieira CAFF, Oliveira LCMC, Batista MCS, Souza BMN; **Redação do artigo:** Schwambach BS, Braga MELS, Ferreira LA, Andrade SV, Vieira CAFF, Oliveira LCMC, Batista MCS, Souza BMN; **Revisão crítica:** Lima MI e Fonseca Neto OCL; **Aprovação final:** Fonseca Neto OCL.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os conjuntos de dados foram gerados ou analisados no estudo em curso.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Lv H, Han C hong, Sun X jun, Liu W wu. Application of hyperbaric oxygen in liver transplantation. *Med Gas Res.* 2016;6(4):212–8. <https://doi.org/10.4103%2F2045-9912.196903>
2. Lee HM, Kim T, Choi HJ, Park J, Shim JW, Kim YS, et al. Influence of intraoperative oxygen content on early postoperative graft dysfunction in living donor liver transplantation: A STROBE-compliant retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(21):e20339. <https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000020339>
3. Muralidharan V, Christophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation. *HPB.* 2007;9(3):174–82. <https://doi.org/10.1080%2F13651820601175926>
4. Ueno S, Tanabe G, Kihara K, Aoki D, Arikawa K, Dogomori H, et al. Early post-operative hyperbaric oxygen therapy modifies neutrophil activation. *Hepatogastroenterology.* 1999 [citado em 25 de 09 de 2023];46(27):1798–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430348/>
5. Kreimer F, Araújo-Jr GC de, Campos JM, Martins-Filho ED, D’Albuquerque LAC, Ferraz ÁAB. Preliminary results of hyperbaric oxygen therapy on patients on the waiting list for liver transplantation. *ABCD Arq Bras Cir Dig São Paulo.* 2011;24:48–51. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202011000100010>
6. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein São Paulo.* 2010;8:102–6. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
8. Sun Y, Wen Y, Shen C, Zhu Y, You W, Meng Y, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in Liver Diseases. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):782–7. <https://doi.org/10.7150%2Fijms.24755>
9. Sakoda M, Ueno S, Kihara K, Arikawa K, Dogomori H, Nuruki K, et al. A potential role of hyperbaric oxygen exposure through intestinal nuclear factor- κ B. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1722. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000132898.27101.6c>
10. Grover I, Conley L, Alzate G, Lavine J, Van Hoesen K, Khanna A. Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis following liver transplantation: Current concepts. *Pediatr Transplant.* 2006;10(2):234–9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00415.x>
11. Dubost T, Goubaux B, Duhalde M, Raucoules-Aime M, Wolkiewicz J, Gugenheim J. Use of hyperbaric oxygen for hepatic artery thrombosis following adult orthotopic liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(3):223–4. <https://doi.org/10.1017/s0265021502210388>
12. Zhang ZW, Kang Y, Deng LJ, Luo CX, Zhou Y, Xue XS, et al. Therapy of central pontine myelinolysis following living donor liver transplantation: Report of three cases. *World J Gastroenterol WJG.* 2009;15(31):3960–3. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.15.3960>