

TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO COM TRANSECÇÃO HEPÁTICA EX-SITU E APLICAÇÃO DA ESPONJA DE FIBRINOGÊNIO E TROMBINA HUMANA NA ÁREA CRUENTA

Pediatric liver transplantation with ex-situ liver transection and the application of the human fibrinogen and thrombin sponge in the wound area

Fernando Pompeu Piza **VICENTINE**^{1,2}, Adriano Miziara **GONZALEZ**^{1,2}, Ramiro Anthero de **AZEVEDO**¹, Barbara Burza **BENINI**², Marcelo Moura **LINHARES**^{1,2}, Gaspar de Jesus **LOPES-FILHO**^{1,2}, Jose Luiz **MARTINS**^{1,2}, Alcides Augusto **SALZEDAS-NETTO**^{1,2}

Trabalho realizado no ¹Departamento de Gastroenterologia Cirúrgica e Transplante Hepático e ²Pós-Graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO – Racional: Estratégia cirúrgica para aumentar o número de transplantes hepáticos na população pediátrica é a transecção hepática ex-situ (redução ou split). No entanto, ela está associada com complicações, tais como hemorragia e fístulas. A esponja de fibrinogênio e trombina humana é útil para melhorar a hemostasia nas operações hepáticas. **Objetivo:** Comparar transplantes hepáticos pediátricos com transecção hepática ex-situ (redução ou split) com ou sem a esponja de fibrinogênio e trombina humana. **Métodos:** Foi realizada análise prospectiva de 21 pacientes submetidos ao transplante de fígado com transecção hepática ex-situ com a aplicação da esponja de fibrinogênio e trombina humana na área cruenta (grupo A) e análise retrospectiva de 59 pacientes sem a esponja (grupo B). **Resultados:** As características dos receptores e doadores eram semelhantes. Observou-se menor número de reoperações devido à hemorragia na área da cruenta no grupo A (14,2%) em comparação com o grupo B (41,7%, p=0,029). Não houve diferença em relação à fístula biliar (grupo A: 17,6%, grupo B: 5,1%, p=0,14). **Conclusão:** Houve menor número de reoperações por sangramento da área cruenta do enxerto hepático quando a esponja de fibrinogênio e trombina humana foi utilizada.

DESCRITORES - Transplante de fígado, Hemostasia. Hepatectomia, Técnicas

Correspondência:

Fernando Pompeu Piza Vicentine
Email: fernandoppv@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: Fundo Nacional de Saúde – Sistema Nacional de Transplante (SNT)
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 09/06/2016
Aceito para publicação: 30/08/2016

HEADINGS - Liver transplantation. Hemostasis. Hepatectomy, Techniques

ABSTRACT– Background: Surgical strategy to increase the number of liver transplants in the pediatric population is the ex-situ liver transection (reduction or split). However, it is associated with complications such as hemorrhage and leaks. The human fibrinogen and thrombin sponge is useful for improving hemostasis in liver surgery. **Aim:** Compare pediatric liver transplants with ex-situ liver transection (reduction or split) with or without the human fibrinogen and thrombin sponge. **Methods:** Was performed a prospective analysis of 21 patients submitted to liver transplantation with ex-situ liver transection with the application of the human fibrinogen and thrombin sponge in the wound area (group A) and retrospective analysis of 59 patients without the sponge (group B). **Results:** The characteristics of recipients and donors were similar. There were fewer reoperations due to bleeding in the wound area in group A (14.2%) compared to group B (41.7%, p=0.029). There was no difference in relation to the biliary leak (group A: 17.6%, group B: 5.1%, p=0.14). **Conclusion:** There was a lower number of reoperations due to bleeding of the wound area of the hepatic graft when the human fibrinogen and thrombin sponge were used.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático pediátrico precisa lidar com a dificuldade de encontrar doadores falecidos pequenos em que o enxerto hepático se adeque ao tamanho do receptor^{7,20,24}, e a escassez de órgão é problema descrito pelas equipes de transplante hepático, tornando a mortalidade em fila de espera uma realidade^{2,3,15,32}.

Como alternativas para os casos de receptores pequenos - na tentativa de aumentar a oferta de enxertos hepáticos - técnicas foram desenvolvidas, como o transplante hepático com transecção hepática ex-situ do fígado do doador falecido. Quando se fala em transplante hepático com transecção hepática ex-situ, trata-se de dois possíveis procedimentos: a redução hepática ou split^{17,26,30}.

A redução hepática, descrita por Bismuth et al. em 1984⁴ realiza uma hepatectomia não regrada no enxerto hepático (onde a linha de ressecção hepática não preserva os segmentos anatômicos hepáticos³³) durante a preparação do órgão na mesa auxiliar, com o objetivo de diminuir o tamanho do enxerto para se adequar ao tamanho do receptor.

A técnica de split foi descrita por Pichlmayr em 1988²⁷ em que a partir de um enxerto hepático de doador cadavérico, divide-se o enxerto em mesa auxiliar, respeitando os segmentos hepáticos anatômicos³³ e preservando as estruturas vasculares, obtendo-se dois órgãos parciais aptos para transplante em dois receptores (Figura 1), sendo

um enxerto composto pelos segmentos II e III (utilizado em receptor pediátrico) e outro pelos segmentos I, IV-VIII (utilizado em receptor adulto).

Atualmente, a técnica de transecção hepática ex-situ alcança bons resultados na literatura, com índices de sobrevida semelhantes aos resultados dos transplantes com enxerto inteiro^{13,20,23,24,30}, porém a sua utilização não está livre de complicações, como maior sangramento da área cruenta do enxerto com maior uso de hemoderivados e fístula biliar^{14,23,30,36}.

A esponja de fibrinogênio e trombina humana (Tachosil®)¹⁶ é material para auxílio na hemostasia cirúrgica, composto por uma matriz de colágeno associada à uma camada de componentes plasmáticos como fatores de coagulação, fibrinogênio e fibrina.

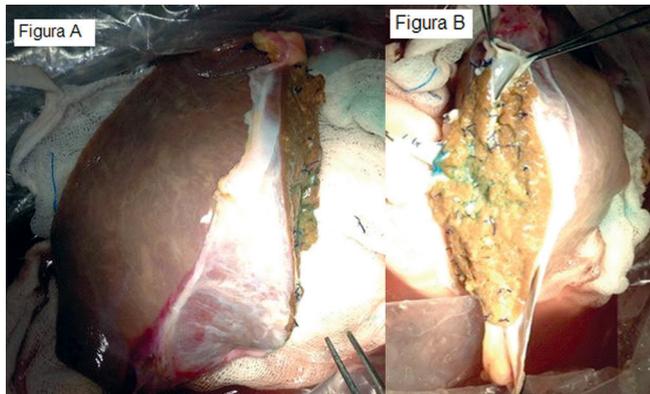


FIGURA 1 - Enxerto hepático submetido ao split com a formação de dois enxertos hepáticos funcionais: A) enxerto destinado à adulto; B) enxerto destinado à criança

Seu uso na cirurgia hepática foi descrito em estudos, demonstrando que após hepatectomia a utilização obteve hemostasia rápida e eficaz na área cruenta quando comparada a outros métodos^{5,12,14,29}. Novos artigos descrevem a utilização da esponja no campo do transplante hepático com bons resultados em relação à hemostasia e fístula biliar^{21,36}.

O objetivo deste trabalho foi comparar o transplante hepático pediátrico com a técnica de transecção hepática ex-situ com ou sem a utilização da esponja de fibrinogênio e trombina humana.

MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, através do parecer 38311/2012.

Foi realizado um estudo prospectivo de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático com a técnica de transecção hepática ex-situ e com a utilização da esponja de fibrinogênio e trombina humana no Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil de janeiro de 2012 a maio de 2016. O grupo controle foi formado por uma coorte histórica, com coleta de dados prospectiva, a partir de janeiro de 2004, de todos os pacientes submetidos ao transplante hepático com a técnica de transecção hepática ex-situ sem a utilização da esponja de fibrinogênio e trombina humana neste mesmo serviço.

Foram incluídos no estudo 80 pacientes e divididos em dois grupos: o primeiro, classificado como grupo A, foi composto por 21 pacientes submetidos ao transplante com a utilização da esponja de fibrinogênio e trombina humana; e no grupo controle (grupo B) foram incluídos 59 pacientes submetidos ao transplante sem a utilização da esponja de fibrinogênio e trombina humana.

Os critérios de inclusão foram crianças de até 18 anos, de ambos os gêneros, submetidas ao transplante hepático

com a técnica de transecção hepática ex-situ independente da indicação do transplante hepático. Foram excluídos pacientes maiores de 18 anos e casos em que os pais ou responsáveis se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os potenciais doadores foram selecionados para o transplante hepático com a técnica de transecção hepática ex-situ quando, se possível, se adequavam no máximo dentro dos critérios desta instituição: menores de 50 anos de idade, estabilidade hemodinâmica, a menos de quatro dias nos cuidados intensivos, ALAT (U/l) e ASAT (U/l) com níveis inferiores a duas vezes o normal, GGT inferior a 50 UI/l, os níveis de sódio inferiores a 160 mmol/l e menos do que 30% de infiltração gordurosa no fígado na análise macroscópica. Devido à gravidade dos receptores e à urgência de um enxerto hepático para o transplante, nem todos doadores preencheram estes critérios.

Visando o pareamento mais adequado possível entre doador e receptor, os dados de tamanho, peso e IMC de ambos foram levados em conta na decisão de realizar a transecção hepática. A logística entre a extração do enxerto hepático, a realização da transecção hepática (redução ou split) em mesa auxiliar e a implantação do enxerto foi projetada para atingir tempo máximo de isquemia fria de 12 h.

Após a revascularização do enxerto hepático, foi realizada a hemostasia primária e rafia das vias biliares da área cruenta. De acordo com as orientações do fabricante, utilizou-se a esponja previamente umedecida e aplicada sobre a superfície cruenta do enxerto hepático o lado amarelo, região em que são encontrados os princípios ativos do produto. Era realizada compressão da esponja, com auxílio de compressa úmida, por cerca de 2 min, a fim de se obter correta fixação da esponja e hemostasia local.

Quando necessário, por conta da extensão da área cruenta ser maior que a superfície da esponja, utilizou-se mais de uma e repetido o processo de sua aplicação (Figura 2).

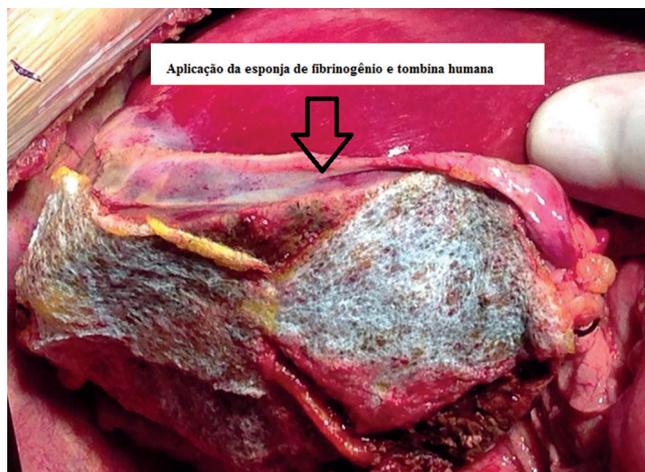


FIGURA 2 - Enxerto hepático submetido ao split com utilização da esponja de fibrinogênio e trombina humana em área cruenta

Os desfechos avaliados neste estudo foram: uso de hemoderivados, sangramento da área cruenta, fístula biliar e coleção da área cruenta, e sobrevida do paciente e do enxerto hepático em 30 dias.

Análise estatística

Os dados analisados estão representados em média, mediana, desvio-padrão e porcentagem. Os testes t de Student, Qui-quadrado, exato de Fisher, Mann-Whitney e curva de sobrevida de Kaplan Meier foram aplicados quando indicados. Foi utilizado o programa de análise estatística SPSS versão 2.0, sendo o valor de $p < 0,05$ considerado significativo.

RESULTADOS

Os dois grupos foram semelhantes no que se refere às características demográficas, incluindo faixa etária, gênero, diagnóstico da doença hepática de base, peso, altura, tipagem sanguínea e faixa do PELD.

Em relação aos doadores, com exceção do nível de bilirrubinas (mg/dl), em que se observou nível mais elevado no grupo A (0,71±0,55) em relação ao grupo B (0,47±0,37, p=0,02), ambos os grupos estavam com níveis dentro do limite da normalidade, não havendo diferença nas demais variáveis, portanto semelhantes em: óbito, idade (anos), gênero, índice de massa corpórea (IMC), uso de drogas inalatórias, etilismo, sorologia para hepatite B e citomegalovírus, uso de drogas vasoativas, sódio (mEq/l), ALAT (U/l), ASAT (U/l), bilirrubina (mg/dl), ureia (mg/dl), creatinina (mg/dl), fosfatase alcalina (U/l) e GGT (U/l).

O grupo A foi formado por 18 (85,7%) pacientes submetidos à técnica de split e três (14,3%) à técnica de redução; no grupo B, 36 (61%) foram submetidos ao split e 23 (39%) à técnica de redução (p=0,056).

Os parâmetros analisados no ato cirúrgico (Tabela 1) demonstraram que em ambos os grupos todos receberam transfusão de glóbulos vermelhos, sendo que a mediana do uso de hemoderivados (ml/kg) foi de 35,1 no grupo A e de 36,5 no B, sem diferença significativa estatisticamente (p=0,83).

TABELA 1 - Dados do transplante hepático

	Grupo A (n=21) Com esponja	Grupo B (n= 59) Sem esponja	P
Uso de glóbulos vermelhos	100 %	100 %	1
Hemoderivado (ml/kg)	35,1	36,5	0,83
Reoperação por sangramento da área cruenta	14,2%	41,7%	0,029
Coleções	14,28%	9,75%	0,68
Fístula biliar da área cruenta	5,88%	5,12%	0,87

Quando se analisaram as reoperações por sangramento da área cruenta, houve menor frequência no grupo A (14,2%) em relação ao B (41,7%), com diferença estatisticamente significativa (p=0,029).

Em relação à fístula biliar e coleção da área cruenta, assim como o tipo de tratamento indicado para a coleção, como reoperação, punção e drenagem das coleções, não houve diferença estatística quando comparados os dois grupos.

Em relação à sobrevida precoce em 30 dias, comparando-se os dois grupos, o grupo A apresentou sobrevida de 80,9% em 30 dias e o B, 87,7%, sem diferença estatística significativa (p=0,328). A sobrevida precoce, em 30 dias, dos enxertos hepáticos também foi semelhante, comparando-se os dois grupos (grupo A: 76,1% e grupo B: 78,4%, p=0,668).

DISCUSSÃO

Os dois grupos estudados não apresentaram diferença estatística quanto às características demográficas dos doadores e receptores, formando dois grupos semelhantes e comparáveis para possíveis desfechos. As técnicas de transecção hepática ex-situ foi semelhante tanto na redução como no split.

Uma alternativa para a técnica de split ex-situ seria o emprego do split in-situ, na qual o enxerto hepático é bipartido com o doador ainda com o coração batendo. Esta técnica já foi descrita na literatura^{1,6,11,18,28,35}, sendo que é sabido que há aumento de cerca de 2 h durante a operação de captação quando empregada^{10,28}, além da necessidade de aparelhagem adequada para realizar este procedimento no hospital onde é realizada a captação.

Estas condições são difíceis de serem encontradas no

Brasil devido à sua extensão e não padronização dos serviços de saúde, de modo que esta técnica tem sido pouco utilizada no país. O grupo de transplante de Pittsburgh publicou em 2000 comparação entre as técnicas de split in-situ e ex-situ, demonstrando não ter encontrado diferença na sobrevida do paciente e do enxerto hepático²⁸.

Observou-se frequência de hemotransfusão em 100% dos pacientes de ambos os grupos durante o transplante hepático, sendo que o volume de transfusão de glóbulos vermelhos foi semelhante estatisticamente, e a mediana do uso de hemoderivados (ml/kg) foi de 35,1 no grupo A e de 36,5 no B, sem diferença significativa estatisticamente (p=0,83).

Em estudo publicado em 2010, Totiel al. compararam o uso da esponja de fibrinogênio e trombina humana com a cola de fibrina na área cruenta de pacientes submetidos ao transplante hepático com a técnica de split ex-situ; os autores descreveram não haver diferença na necessidade do uso de hemotransfusão entre os dois grupos, porém não demonstraram os dados referentes à transfusão no trabalho e apenas citaram esta informação durante o texto³⁶.

Quando se analisaram as reoperações por sangramento da área cruenta observou-se que no grupo A - onde houve a aplicação da esponja de fibrinogênio e trombina humana - a taxa de reoperação por sangramento da área cruenta foi menor (14,2%) que no grupo B (41,7%, p=0,029), demonstrando que este instrumento pode auxiliar na hemostasia da área cruenta de pacientes submetidos ao transplante hepático pediátrico com a técnica de transecção hepática ex-situ (redução ou split).

Na literatura, os artigos envolvendo a utilização dessa esponja para hemostasia da área cruenta do fígado em hepatectomia e em transplantes hepáticos com a técnica de transecção hepática ex-situ e/ou doador vivo, corroboram com este achado^{5,12,14,21,25,29,36}.

Em 2008, grupo tradicional de transplante pediátrico na Bélgica publicou o relato do uso da esponja de fibrinogênio e trombina humana em quatro crianças submetidas ao transplante hepático com a técnica de transecção hepática (duas receberam o segmento esquerdo de doador vivo e duas um enxerto hepático reduzido); porém, foi série de casos sem grupo controle e a opinião do autor é que a esponja de fibrinogênio e trombina humana exerce na área cruenta do enxerto boa e eficaz hemostasia, que ocorre pela descrição da utilização de apenas um concentrado de glóbulos vermelhos por paciente durante o transplante, assim como nenhum paciente apresentou sangramento no pós-operatório²¹.

Em 2011 Mirza et al. publicaram estudo prospectivo e multicêntrico, analisando o uso da esponja de fibrinogênio e trombina humana em população composta por indivíduos submetidos ao transplante hepático com a técnica de transecção hepática ex-situ e de outros à hepatectomia. Foram incluídos 16 pacientes, sendo 13 submetidos ao transplante hepático. Os autores demonstraram boa hemostasia da área cruenta com uso da esponja de fibrinogênio e trombina humana em até 3 min em 81% dos pacientes estudados²⁵. Um ponto interessante foi a maneira da condução do trabalho, pois a população planejada para a análise era de 40 pacientes; porém, durante a condução, ele foi interrompido devido ao fato, como os autores escrevem, ser evidente que os dados coletados estavam relacionados com a doença hepática de base ou ao procedimento cirúrgico, e não ao uso da esponja de fibrinogênio e trombina humana²⁵.

Neste estudo não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de fístula biliar da área cruenta, assim como na de coleção junto à área cruenta entre o grupo que utilizou a esponja (5,88% e 14,28% respectivamente), e o que não a utilizou (5,12% e 9,75% respectivamente, p=0,87 e p=0,68 respectivamente).

A fístula biliar no transplante hepático é causa importante de morbidade, sendo encontradas taxas na literatura que variam de 5-10% dos transplantes hepáticos com fígado inteiro e está diretamente relacionada com complicações da artéria

hepática^{9,16,22,31}. Em casos de transplante hepático com a técnica de transecção hepática ex-situ (redução ou split), estas taxas podem aumentar^{9,10} chegando a 18,8%, como descrito por Diamond et al. no ano de 2007⁸.

Na literatura, o uso da esponja de fibrinogênio e trombina humana e sua relação com fístula biliar e coleção da área cruenta ainda é controverso.

Toti et al., em 2010 em estudo retrospectivo demonstraram redução na taxa de fístula biliar em pacientes adultos submetidos ao transplante hepático com o split e uso da esponja na área cruenta em comparação com uso de cola de fibrina na área cruenta, reduzindo a taxa de fístula biliar de 43,75% sem o emprego da esponja, para 6,25% com a sua utilização³⁶.

Por outro lado, Mirza et al. demonstram taxa de 12,5% de reoperação por fístula biliar da área cruenta em pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático mesmo com o uso da esponja de fibrinogênio e trombina humana na área cruenta²⁵.

Foi estudada a sobrevida precoce em 30 dias, pois, após este período, a esponja de fibrinogênio e trombina humana já foi absorvida e não se encontra mais presente no organismo dos pacientes. Ambos os grupos apresentaram mortalidade em 30 dias e perda do enxerto em 30 dias semelhantes, sem diferença estatisticamente significativa. A sobrevida do paciente em 30 dias no grupo A foi de 80,9% e no B de 87,7% (p=0,32). A sobrevida do enxerto no grupo A foi de 76,1% e no B de 78,4% (p=0,668). Quanto à sobrevida do paciente e do enxerto referente ao período de 30 dias, os valores são semelhantes aos apresentados pelos demais autores nas curvas de sobrevida publicadas. A sobrevida em um ano de pacientes pediátricos submetidos ao transplante hepático com a técnica de transecção hepática ex-situ e do enxerto é descrita na literatura em cerca de 73% e 63%²⁶, podendo chegar a 91% e 90% em centro altamente especializado nesta técnica. Artigo de revisão sobre transplante hepático com a técnica de split, publicado em 2003, apresentou dados de autores com taxas referentes à sobrevida em um ano do paciente e do enxerto que variam de 76% a 100% e 66% a 100%²⁰.

CONCLUSÃO

Comparando-se o transplante hepático pediátrico com a técnica de transecção hepática ex-situ (redução ou split) com ou sem a utilização da esponja de fibrinogênio e trombina humana, observou-se haver menor número de reoperações por sangramento da área cruenta do enxerto hepático quando a esponja de fibrinogênio e trombina humana foi utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Abradelo MRS, Caso O, Álvaro E, Moreno E, and Jiménez C. Split Liver Transplantation: Where? When? How? *Transplantation Proceedings*, 2012. 44: p. 1513-16.
2. Abbas Rana, ZP, Halazun K, Cotton R, Guiteau J, Courtney CN, O'Mahony CA, John A. Goss, *Pediatric Liver Transplant Center Volume and the Likelihood of Transplantation*. *Pediatrics*, 2015. 136(1): p. 99-107.
3. ABTO, Associação Brasileira de Transplante de Órgãos Registro Brasileiro de Transplantes. 2015.
4. Bismuth H. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 1984. 95: p. 367-70.
5. Briceño JNA, Ciria R, Díaz-Nieto R, Sánchez-Hidalgo JM, Luque A, Rufián S, López-Cillero P. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection. *Archives of Surgery*, 2010. 145 (5): p. 482-488.
6. Broering DC, Shulteam J, Fischer L. Split liver transplantation HPB, 2004. 6(2): p. 76-82.
7. Dalal, AR. Split liver transplantation: What's unique? *World Journal of Gastroenterology*, 2015. 5(3): p. 89-94.
8. Diamond IR, Fecteau A, Millis JM, Losanoff JE, Ng V, Anand R, Song. Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). *Annals of Surgery*, 2007. 246: p. 301-10.
9. Duailib DF, Ribeiro Jr MAF. Biliary Complications Following Deceased and Living Donor Liver Transplantation: A Review. *Transplantation Proceedings*, 2010. 42: p. 517-20.
10. Feier FH, Fonseca EA, Seda-Neto J, Chapchap P. Biliary complications after pediatric liver transplantation: Risk factors, diagnosis and management. *World Journal of Gastroenterology*, 2015. 7(18): p. 2162-70.
11. Ferla FAL, Di Sandro S, Mangoni I, Poli C, Concone G, Cusumano C, et al. Split-Liver Full-Left Full-Right: Proposal for an Operative Protocol. *Transplantation Proceedings*, 2014. 46: p. 2279-82.
12. Fischer LSC, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, Gassel HJ, et al. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: An open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery* 2011. 149: p. 48-55.
13. Foster RMZ, Trotter JF. Expanding Donor Options: Marginal, Living, and Split Donors. *Clinics in Liver Disease*, 2007. 11: p. 417-29.
14. Frilling A, S.G, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, Thöne A, Gloor B, Beckebaum S, Ghaffar MF, Broelsch CE., Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beam as haemostatic agent during liver resection: a randomised prospective trial. *Langenbecks Archives of Surgery*, 2005. 390: p. 114-20.
15. Garcia-Valdecasas JC. Split and living donor liver transplantation. *Digestive and Liver Disease Supplements* 2009. 3: p. 93-95.
16. Gastaca M. Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation: A Review of Incidence and Risk Factors. *Transplantation Proceedings*, 2012. 44: p. 1545-49.
17. Gong, XCN. Partial liver transplantation. *Frontiers in Medicine*, 2011. 5(1): p. 1-7.
18. Halac E, Quinonez E, Alvarez F, Espinoza JL, Romero P, Nievas F, et al. Split Liver Transplantation: Report of Right and Left Graft Outcomes From a Multicenter Argentinean Group. *Liver Transplantation*, 2016. 22: p. 63-70.
19. Ji-Qi Y, Becker T., Cheng-Hong P, Hong-Wei L, Klempnauer J, Split Liver Transplantation: a reliable approach to expand donor pool. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2005. 4: p. 339-44.
20. John F, Renz HY, Reichert PR, Hisatake GH, Farmer DG, Emond JC and Busuttil RW. Split-Liver Transplantation: A Review. *American Journal of Transplantation* 2003. 3: p. 1323-35.
21. Lacanna FBA, Reding R. A new biological mesh for cut surface hemostasis in liver transplantation using technical variants. *Pediatric Transplantation*, 2008. 12: p. 520-22.
22. Lastovicková J, Peregrin J. Biliary strictures after orthotopic liver transplantation: Long-Term Results of Percutaneous Treatment in Patients with Nonfeasible Endoscopic Therapy. *Transplantation Proceedings*, 2012. 44: p. 1379-84.
23. Lauterio A, Di Sandro S., Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 2015. 21(39): p. 11003-15.
24. Majella MB, Doyle EM, Lin Y, Vachharajani N, Shenoy S, Anderson C, et al. Outcomes with Split Liver Transplantation Are Equivalent to Those with Whole Organ Transplantation. *Journal of American College of Surgeons*, 2013. 217: p. 102-10.
25. Mirza D, Millar AJW, Sharif K, Vilca-Melendez, Rela M, Heaton N. The Use of TachoSil in Children Undergoing Liver Resection With or Without Segmental Liver Transplantation. *European Journal of Pediatric Surgery* 2011. 21(2): p. 111-15.
26. Oswari H, S.V.L., Fawcett J, Strong RW and Looi C, Outcomes of split versus reduced-size grafts in pediatric liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2005. 20: p. 1850-54.
27. Pichlmayr RB, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)-a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Archives of Surgery*, 1988. 373: p. 127-130.
28. Reyes JGD, Mazariegos GV, Casavilla A, Sindhi R, Bueno J, Madariaga J, Fung JJ., Split-Liver Transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. *Journal of Pediatric Surgery*, 2000. 35: p. 283-90.
29. Rickenbacher ABS, Lesurtel M, Frilling A, Efficacy of TachoSil a fibrin-based haemostat in different fields of surgery--a systematic review. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2009. 9(7): p. 897-07.
30. Salzedas-Netto AA, A.H., Castro CC, Mattar RH, Medeiros KL, Linhares MM, Duarte AA, Chinen ES, Marino GC, Matos CA, Lopes-Filho G, Martins JL, Gonzalez AM, Impact of liver ex situ transection on pediatric liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2010. 42: p. 507-10.
31. Seehofer A, DDE, Veltzke-Schlieker A, Wand Neuhaus P, Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *American Journal of Transplantation*, 2013. 13: p. 253-65.
32. Semer, NB, Awaiting Liver Transplantation. *Transplantation* 2015. 99(7): p. 48-49.
33. Surjan RC, Makdissi FF, Machado MA. Anatomical basis for the intrahepatic glissonian approach during hepatectomies. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, June 2015, vol.28, no.2, p.128-131. ISSN 0102-6720
34. TachoSil®: fibrinogênio + trombina. Responsável técnico: Rafael de Santis. São Paulo: Takeda Pharma Ltda, B.d.r.
35. Tissieres, DDP. Pediatric liver transplantation: where do we stand? Where are we going to?. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2013.
36. Toti LAM, Manzia TM, Lenci I, Gunson B, Buckels JA, Mirza DF, et al. Reduction in bile leaks following adult split liver transplant using a fibrin-collagen sponge: A pilot study. *Digestive and Liver Disease* 2010. 42: p. 205-09.