

Influência da duração do protocolo de morte encefálica na ocorrência de paradas cardíacas em potenciais doadores de órgãos

Tiago Costa Carni¹, Diego Roberto Soares¹, Ozeias Bomfim¹, Fernando Osni Machado², Joel de Andrade^{2,3}, Flávio Ricardo Liberali Magajewski³, Glauco Adrieno Westphal³

1. Acadêmicos, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis – SC, Brasil
2. Médico, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis – SC, Brasil
3. Médico, Central de Notificação e Captação de Órgãos e Tecidos de Santa Catarina – CNCDO/SC – Florianópolis, Brasil

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente: Tiago Costa Carnin

Rua Rio Fortuna, nº 175, Iriirú – CEP: 89227-370 – Joinville (SC), Brasil. E-mail:

tiagocarnin@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência da duração do protocolo de morte encefálica (DPME) sobre as perdas de potenciais doadores (PD) por parada cardíaca (PC).

Métodos: Estudo prospectivo que incluiu todos os PD doadores notificados à Central de Transplantes de Santa Catarina no período de maio de 2014 a abril de 2015. Foi analisado o risco de PC em PD de acordo com a DPME para identificar o limiar em que probabilidade de ocorrência de PC aumenta. Variáveis clínicas e demográficas como sexo, idade, causa da morte encefálica, local do manejo clínico e disfunções orgânicas no início (t0) e no fim (t1) do protocolo foram analisadas. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados: Dos 262 PD analisados, 210 foram doadores efetivos. Houve maior risco de PC nos protocolos com duração inferior a 18 horas (ASC = 0,65 95% IC [0,58-0,71] $p = 0,01$), mas o prolongamento da DPME não foi fator determinante na ocorrência de PC. A análise multivariada encontrou as seguintes variáveis associadas à ocorrência de PC: idade (1,04 95% IC [1,01a 1,07] $p=0,02$), SOFA score em t0 (1,31 95% IC [1,08a 1,54] $p=0,004$) e componente pulmonar do SOFA em t1 (1,47 95% IC [0,99 a 2,22] $p=0,058$). SOFA ≥ 11 em t0 associou-se a um maior risco de PC.

Conclusão: O prolongamento da DPME não influenciou a ocorrência de PC e protocolos com duração inferior a 18 horas apresentaram maior risco de PC. Disfunções orgânicas evidenciadas ao início do protocolo de ME tiveram associação com o risco de PC em PD.

INTRODUÇÃO

O Brasil vem apresentando um crescimento substancial no número de doações ao longo dos últimos 10 anos, ostentando a segunda colocação em números absolutos de transplantes renais e hepáticos, superado apenas pelos Estados Unidos da América. Apesar disso, o país ainda ocupa a trigésima posição em termos relativos, com 13,2 doadores efetivos por milhão de população (pmp). Trata-se de uma taxa influenciada por realidades bastante heterogêneas, próprias de um país de dimensões continentais. Quando analisadas separadamente, Santa Catarina e Distrito Federal são duas unidades da federação que se destacam por apresentarem cifras comparáveis às dos países com melhor desempenho em doações multiorgânicas (32,3 e 29,2 pmp, respectivamente, em 2014), contrastando com estados onde não há doação. [1]

Os principais entraves do processo de doação são as subnotificações de morte encefálica (ME), as não autorizações familiares, as perdas de potenciais doadores (PD) por parada cardíaca (PC) e as atribuições equivocadas de contra-indicações. [1, 2] Em Santa Catarina após a instituição de um programa de educação continuada para melhoria da entrevista familiar, houve uma importante redução das perdas por não autorização familiar, o que refletiu em aumento nas doações multiorgânicas entre 2007 e 2011. [3] Por outro lado, as perdas por PC eram constantemente elevadas, mas a partir da instituição de um protocolo de metas de manejo em 2012 houve diminuição significativa e constante de perdas de PD por PC, gerando um incremento adicional nas doações efetivas. [4,5]

Um dos aspectos que mais influenciaram a diminuição de PC foi a atenção à meta cronológica de 12 a 24 horas para execução da retirada dos órgãos. [4] Posteriormente, uma análise retrospectiva da casuística entre 2012 e 2014 demonstrava que a duração de 12 a 30

horas para conclusão do protocolo de ME está associado a menor risco de PC. [5] De forma semelhante, estudos prévios já haviam demonstrado as vantagens da adoção dessas metas cronológicas sobre a função do enxerto renal, [6-8] servindo de base para recomendações em diferentes diretrizes de manutenção do PD. [9, 10]

As alterações fisiológicas e complicações [11,12] que os PD desenvolvem ao longo do tempo, ao menos em tese, podem tornar o manejo desses doadores cada vez mais difícil com o passar das horas. A influência positiva que o manejo clínico agressivo do PD doador sobre a redução das perdas por PC é bem consolidada [3-5, 12-15]; contudo, ainda é controversa a influência da duração do protocolo de ME (DPME) tanto sobre o número e qualidade dos órgãos transplantados [6-9, 16-19] quanto sobre as PC de PD. [5, 20]

Nesse contexto, o propósito do presente estudo foi avaliar a influência do tempo de DPME sobre as perdas dos PD por PC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal de caráter prospectivo, com utilização de estatística descritiva e analítica. Analisamos todos os casos de PD notificados à Central de Notificação e Captação de Órgãos e Tecidos de Santa Catarina (CNCDO/SC), por 37 hospitais do estado. A busca dos dados foi realizada na sede da CNCDO/SC, no período de maio de 2014 a abril de 2015.

O diagnóstico de ME foi realizado em todos os casos, de acordo com os termos da resolução No. 1480/97 do Conselho Federal de Medicina: dois testes clínicos foram realizados com um intervalo mínimo de 6 horas, sendo um deles executado por um neurologista, além da

realização de uma prova gráfica (Doppler transcraniano, Arteriografia cerebral, Eletroencefalograma ou Cintilografia cerebral). [21]

Contraindicações, recusas familiares, crianças abaixo de 14 anos, assim como casos com dados incompletos foram excluídos da análise.

O risco de perda por PC foi determinado em diferentes intervalos de tempo para determinar o limiar de maior probabilidade destas perdas. Após a determinação deste limiar a DPME foi avaliada como uma variável categórica dividindo os PD em 2 grupos: Grupo 1: DPME menor que o limiar cronológico; e Grupo 2: DPME superior ao limiar cronológico. Os grupos foram comparados em relação às seguintes características: idade, sexo, causa da ME, data e horário do primeiro teste clínico, data e horário do segundo teste clínico, data e horário da realização do exame complementar, data e horário da conclusão do protocolo de ME de acordo com desfecho (hora da PC e clampeamento da aorta, no caso de doação), desfecho (doação, PC, contra-indicação e recusa familiar), sinais vitais na abertura e conclusão do protocolo, SOFA score na abertura e na conclusão do protocolo e adesão ao checklist de manejo clínico do PD.

As mesmas características foram usadas como variáveis independentes para avaliar a ocorrência de PC. Características com valores de $P < 0,10$ foram incluídas na análise de regressão multivariada.

A análise estatística foi realizada com os programas NumberCruncherStatistical System (NCSS), Version 2000 e StatisticalPackage for Social Sciences, version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Variáveis contínuas foram expressas como medianas \pm desvio padrão. Utilizamos o Student *t* teste para comparar medianas e o teste não-paramétrico Mann-Whitney para comparar as medianas das variáveis não homogêneas. Variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e relativos usando o teste chi-quadrado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisas da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (CEPSES) sob registro: 807.799/2014.

RESULTADOS

Houve 473 notificações de ME ao longo do estudo. Destas, 211 casos foram excluídos: 122 (25,8%) não autorizações familiares e 68 (14,3%) contraindicações (Figura 1). Foram analisados 210 (44,4%) doadores efetivos e 52 (11%) perdas por PC que totalizaram 262 PD com média de idade de $47,2 \pm 15,8$ anos e predomínio do sexo masculino (157/262; 59,9%). O SOFA score médio no momento do diagnóstico de ME era de $9,75 \pm 2,75$ e a causa mais frequente de ME foi acidente vascular cerebral (AVC) (Total: 117/262; 44,6%. AVC hemorrágico = 95 casos e AVC isquêmico = 22 casos). A taxa global de PC foi de 18,5%, havendo maior probabilidade de perdas em protocolos com duração < 18 horas (ASC = 0,65 95% IC [0,58-0,71] $p = 0,01$), com 73% (19/26) de PC no Grupo 1 (DPME < 18 horas) e 13,9% (33/236) no Grupo 2 (DPME \geq 18 horas). As taxas de PC foram similares ao longo do tempo nos intervalos superiores a 18 horas (Figura 1).

A tabela 1 apresenta as características basais dos PD distribuídos em seus respectivos grupos. No momento da abertura do protocolo, os grupos contrastaram em relação à idade ($p=0,03$), temperatura ($p=0,01$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0,002$), PAM ($p=0,03$) e creatinina ($p<0,001$). Ao final do protocolo, apenas $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0,002$), PAM ($p=0,03$) diferiram entre os grupos.

Em relação aos cuidados com o potencial doador, a adesão global ao checklist de metas de manejo clínico foi de 92,8%, sendo similar entre os grupos (Grupo 1: 24/26, 92,3% vs Grupo 2: 210/236, 88,9%). A média de tempo entre 1º e 2º teste também foi similar entre os grupos (Grupo 1: $7:38 \pm 2:18$ vs Grupo 2: $13:43 \pm 14:59$; $p=0,13$), enquanto o tempo para

realização da prova gráfica foi de (Grupo 1: 4:04±3:26 vs Grupo 2: 19:40±23:23; p=0,02) e a duração total do protocolo foi de (Grupo 1: 12:37±4:32 vs Grupo 2: 23:06±14:49; p<0,001).

Quando avaliada a pontuação do SOFA score à abertura do protocolo (t0), as diferenças foram mantidas entre os grupos tanto em relação à disfunção respiratória (p<0,001) quanto à disfunção renal (p<0,001). A avaliação da função cardiovascular, que analisa conjuntamente o valor de PAM e a dose de vasopressores foi similar entre os grupos. Observou-se ainda que a pontuação dessas variáveis ao final do protocolo foi semelhante (Tabela 2).

A tabela 3 demonstra que as características basais mais associadas à ocorrência de PC à abertura do protocolo foram: idade (p=0,006), causas de ME diferentes de TCE (p=0,07), temperatura (p=0,002), valor da creatinina (p=0,009), PaO₂/FiO₂ (p=0,003) e PAM (p<0,001). Ao final do protocolo, as variáveis mais associadas à PC foram temperatura (p=0,01), valor da bilirrubina (p<0,001) e disfunções PaO₂/FiO₂ (p<0,001), PAM (p=0,002) e dose de noradrenalina (p=0,05). Os tempos entre os testes clínicos, e para realização da prova gráfica de ME, assim como a duração total do protocolo não apresentaram associação com PC (Tabela 2). PD com três ou mais disfunções orgânicas tiveram maior chance de desenvolver PC (Tabela 4).

O modelo global de análise multivariada revela que as variáveis mais associadas ao risco de PC foram idade (1,04 95% IC [1,01 a 1,07] p=0,02), SOFA score em t0 (1,31 95% IC [1,08 a 1,54] p=0,004) e componente pulmonar do SOFA em t1 (1,47 95% IC [0,99 a 2,22] p=0,058). O maior risco de PC foi encontrado entre os PD com SOFA score ≥ 11 na abertura (ASC 0,60 95% IC [0,54 a 0,56] p=0,048).

DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que o prolongamento da DPME não influenciou a ocorrência de PC em PD. Ao contrário, os PD com menor DPME tiveram maior risco de PC. Por outro lado, constatou-se que as PC foram condicionadas por variáveis individuais como idade, SOFA score e disfunção pulmonar à abertura do protocolo.

A intensa resposta inflamatória decorrente da ME, teoricamente se amplifica ao longo do tempo. O aumento dos níveis de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) após a ME está associado à ativação imunogênica do enxerto e comprometimento da sobrevivência do enxerto e/ou do receptor. [22-24] Além disso, inflamação sistêmica leva a instabilidade hemodinâmica, presente em 80% dos PD. A consequente isquemia tecidual retroalimenta a inflamação. Este ciclo vicioso poderia implicar em comprometimento da função dos órgãos doados para transplante e maior risco de PC e, em tese, aumentar com a progressão do tempo.

A literatura é escassa em evidências que relacionam a DPME e PC, e alguns estudos mostram resultados conflitantes. Recentemente demonstramos que a DPME superior a 30 horas estava associada a um maior risco de PC em PD (OR 1.67, 1.38-1.83, $p = 0.022$). [5] Este intervalo de tempo foi similar ao reportado por três outras publicações que evidenciaram a associação entre DPME maior que 24 horas com pior função do enxerto renal em curto e longo prazo. [6, 8, 19]

Entretanto, esses resultados são contrariados pelo presente estudo, em que observamos não haver aumento do risco de PC com a evolução temporal. É possível que o contraste em

relação ao nosso estudo anterior[4] esteja relacionado à consolidação do uso de um protocolo de metas clínicas adotado em nosso Estado. [25] O primeiro estudo analisou dados coletados durante a implantação do protocolo de manejo, o que proporcionou uma lenta e gradual redução de PC que variou de 27,8% para 14,3% em 2 anos. [4] A coleta dos dados do presente estudo, no entanto, além de ter sido prospectiva, ocorreu após um período de mais de dois anos de consolidação do programa de melhoria de manutenção do PD. Assim, a adesão atual do protocolo em aproximadamente 90% dos casos pode ter garantido maior qualidade ao manejo do PD e influenciado na redução de PC mesmo quando a DPME é prolongada. Essa hipótese é reforçada pela demonstração de outros autores de que o aumento no tempo para retirada de órgãos não afetou a função dos órgãos transplantados, desde que se tenha atenção em alcançar metas terapêuticas durante a manutenção do PD. [7,9] Da mesma forma, uma revisão sistemática demonstrou que, com medidas clínicas apropriadas, foi possível a manutenção prolongada de gestantes em ME por períodos superiores a 100 dias (média de 38 dias). [20]

Por outro lado, observamos um maior percentual de PC em momentos mais precoces do manejo, com maior chance de ocorrência quando a DPME foi inferior a 18 horas. Considerando a boa adesão ao checklist de manejo em ambos os grupos, essas perdas em momentos tão precoces do protocolo poderiam ser atribuídas ao impacto da tempestade simpática, (própria da deflagração da ME) sobre a perfusão de diferentes órgãos, e a maior gravidade condicionada pela doença que levou à ME (trauma e idade mais avançada). [3, 11, 26] Uma possível discrepância entre instalação da ME e o momento da abertura do protocolo pode, de alguma forma, influenciar estes resultados. A detecção tardia da morte encefálica, em Santa Catarina, implica em atraso no manejo adequado do PD com provável comprometimento dos desfechos.

A análise multivariada apontou idade, SOFA score t0 e disfunção pulmonar em t1 como principais determinantes do desfecho PC. A idade mais elevada está geralmente relacionada a uma maior gama de comorbidades, ao maior risco de complicações durante uma internação, além do comprometimento da reserva fisiológica que se desenvolve com o tempo, o que poderia justificar a idade avançada como fator de risco para PC em PD. A relação da pontuação do SOFA score com o risco de óbito em pacientes críticos está bem sedimentada. [27, 28] Assim, não surpreende a constatação do presente estudo de que tanto número quanto a intensidade dessas disfunções orgânicas estão associados a PC entre os PD. A intensidade das lesões traumáticas dos PD vitimados por TCE e a gravidade de algumas comorbidades crônicas ou agudas presentes em PD que faleceram em decorrência de fenômenos vasculares podem ser arrolados como elemento causal das diferentes disfunções orgânicas observadas à abertura do protocolo. O SOFA score ≥ 11 em t0 foi identificado como o cutoff associado ao maior risco de PC. Esse limiar é semelhante ao encontrado em um estudo prospectivo que envolveu 352 pacientes críticos em que o SOFA score entre 8 e 11 esteve associado a um risco de 60% de mortalidade [28]. Assim, a elevada pontuação do SOFA está diretamente associada a maior número e/ou intensidade de disfunções orgânicas, o que por si confere maior risco de óbito em pacientes graves e ou maior probabilidade de ocorrência de PC em PD. Diferentes possibilidades podem influenciar a pontuação do SOFA no momento da abertura do protocolo de ME, como comorbidades crônicas, efeitos deletérios da causa base da ME, disfunções orgânicas desencadeadas pelas alterações sistêmicas próprias da ME, assim como as medidas de manutenção do PD.

Os pulmões são frequentemente afetados após a instalação da ME. A tempestade simpática e a resposta inflamatória sistêmica podem desencadear edema pulmonar neurogênico e hipertensão arterial pulmonar [18]. Além disso, danos pulmonares associados à

causa base da ME (ex.: contusão pulmonar, edema pulmonar neurogênico, broncoaspiração, SDRA), atelectasias que se seguem ao teste de apneia [29] e doenças pulmonares pré-existentes podem resultar em disfunção pulmonar. As tabelas 1 e 3 demonstram que houve maior risco para desenvolvimento de PC entre os potenciais doadores com $PaO_2/FiO_2 < 300$ tanto no início quanto no fim do protocolo de ME, com aparente piora desse parâmetro ao longo do tempo. Desse modo, a função pulmonar é um aspecto que merece grande atenção durante o manuseio do PD, adotando-se condutas que possam resultar em melhora da oxigenação como, evitar a sobrecarga hídrica, toaleta pulmonar efetiva, ventilação com baixos volumes correntes e PEEP entre 6 e 8 cm H₂O para todos os PD, além de manobras de recrutamento alveolar após o teste de apneia. [10, 29-31]

O desenho prospectivo e a natureza multicêntrica do estudo destacam-se como pontos fortes deste trabalho. Algumas limitações devem ser consideradas: (1) Os resultados estão sujeitos às condições técnicas e de infraestrutura regionais e podem não representar a realidade encontrada em outras localidades. (2) Apesar das diferenças significativas observadas em relação a algumas variáveis analisadas, houve uma clara diferença numérica entre PC e doadores efetivos. (3) Não avaliamos a presença de comorbidades ou disfunções orgânicas prévias que poderiam influenciar o SOFA score ou mesmo a ocorrência de PCs.

Este estudo sugere que investigações adicionais devam ser feitas.

CONCLUSÃO

O prolongamento da DPME não aumentou o risco de PC nos potenciais doadores e protocolos com duração inferior a 18 horas apresentaram maior risco de PC. O grau de disfunção orgânica ao início do protocolo de ME foi um dos principais determinantes no risco de perda de PD por PC. Assim, a precocidade na instituição do manejo clínico adequado do

PD é fundamental para evitar ou reverter a progressão de disfunções orgânicas a fim de reduzir o risco de PC em potenciais doadores de órgãos.

REFERÊNCIAS

1. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, Ano XX- n°4, Janeiro-Dezembro de 2014. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>
2. Domínguez-Gil B, Murphy P, Procaccio F. Ten changes that could improve organ donation in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2015 May 19.
3. Westphal GA, Zacliffe VR, Vieira. KD et al. A managed protocol for treatment of deceased potential donors reduces the incidence of cardiac arrest before organ explant. *Rev Bras TerIntensiva.* 2012;24(4):334-340.
4. Machado MC, Montemezzo A, Cani F, Torres G, Westphal GA, de Andrade J, et. al. Meeting clinical goals for the maintenance of the potential organ donor can reduce the loss of donors by cardiac arrest. *Critical Care* 2015,19(Suppl 2):P88.
5. Machado MC, Montemezzo A, Cani F, Torres G, Westphal GA, de Andrade J, et. al. Influence of the duration of brain death protocol on losses of potential donors by cardiac arrest. *Critical Care Forum* 2015,19 (Suppl 2):P56.
6. Blasco V, Leone M, Bouvenot J, Geissler A, Albanese J, Martin C. Impact of intensive care on renal function before graft harvest: results of a monocentric study. *Critical Care* 2007;11(5):R103.
7. Nijboer WN, Moers C, Leuvenink HGD, Ploeg RJ. How important is the duration of the brain death period for the outcome in kidney transplantation? *TransplInt* 2011;24: 14–20.

8. Guner M, Pirat A, Zeyneloglu P, Karaaslan P, Sevmis S, Colak T, et al. Effect of the interval between organ donor brain death and organ harvesting on kidney graft function after transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2007;39:837-41.
9. Inaba K, Branco BC, Lam L, Salim A, Talving P, Plurad D, Green DJ, Demetriades D. Organ donation and time to procurement: late is not too late. *J Trauma*. 2010 Jun;68(6):1362-6.
10. Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, et al. Diretrizes para manutenção de múltiplos órgãos no potencial doador adulto falecido. Parte III. Recomendações órgãos específicas. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(4):410-425.
11. Gordon JK, McKinlay J. Physiological changes after brain stem death and management of the heart-beating donor. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*; 2012;12(5):225-229.
12. Floerchinger B, Oberhuber R, Tullius SG. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012 Apr;26(2):54-9.
13. Franklin GA, Santos AP, Smith JW. Optimization of Donor Management Goals Yields Increased Organ Use. *Am Surg* 2010 Jun;76(6):587-94.
14. Malinoski DJ, Daly MC, Patel MS, Oley-Graybill C, Foster CE 3rd, Salim A. Achieving donor management goals before deceased donor procurement is associated with more organs transplanted per donor. *J Trauma*. 2011 Oct;71(4):990-5.
15. Patel MS, Zatarain J, De La Cruz S, et al. The Impact of Meeting Donor Management Goals on the Number of Organs Transplanted per Expanded Criteria Donor: A Prospective Study From the UNOS Region 5 Donor Management Goals Workgroup. *JAMA Surg*. 2014 Sep 1;149(9):969-975.

16. Christmas AB, Bogart TA, Etson KE, Fair BA et al. The reward is worth the wait: a prospective analysis of 100 consecutive organ donors. *AmSurg* 2012; 78(3):296-9 *JAMA Surg.* 2014 Sep 1;149(9):969-975.
17. Wauters S, Verleden GM, Belmans A, Coosemans W, De Leyn P, Nafteux P, Lerut T, Van Raemdonck D. Donor cause of brain death and related time intervals: does it affect outcome after lung transplantation? *Eur J CardiothoracSurg.* 2011 Apr;39(4):e68-76.
18. Avlonitis VS, Wigfield CH, Golledge HD, Kirby JA, Dark JH. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7: 83–90.
19. Muruve NA, Helling TS, Luger AM, Martinez J, Nelson PW, Pierce GE, et al. Effect of donor brain-death duration on graft outcome. *Transplantation Proceedings.* 2001;33:2980-
20. Esmailzadeh M, Dictus C, Kayvanpour E, et al. One life ends, another begins: Management of a brain-dead pregnant mother-A systematic review. *BMC Medicine* 2010;8:74.
21. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Critérios diagnósticos de morte encefálica [Diagnosticcriteriaofbraindeath]. Brasília: Resolução CFM N° 1480; [cited August 1997].
Disponível em:
http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1480_1997.htm
22. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA et al. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation.* 2003;75:1928-1933.
23. Boscoe MJ, Goodwin AT, Amrani M et al. Endothelins and the lung. *Int J Biochem Cell Biol,* 2000;32:41-62.
24. Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS, Elder M, Carter M, Madden NJ, Kellum JA; HIDonOR Study Investigators. Preload responsiveness is associated with increased

- interleukin-6 and lower organ yield from brain-dead donors. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2387-93.
25. Westphal GA. A simple bedside approach to therapeutic goals achievement during the management of deceased organ donors - An adapted version of the "VIP" approach. *ClinTransplant.* 2016 Feb;30(2):138-44
26. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ, Greig PD, Brand T, et. al. Pediatric Recommendations Group. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ.* 2006;174(6):S13-32.
27. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et. al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999 Jul;25(7):686-96.
28. Ferreira FL; Bota DP; Bross A; Mélot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.
29. Paries M, Boccheciampe N, Raux M, Riou B, Langeron O, Robin AN. Benefit of a single recruitment maneuver after an apnea test for the diagnosis of brain death. *Crit Care.* 2012;16(4): R116.
30. Fukushima N, Ono M, Saito S, Saiki Y, Kubota S, Tanoue Y, et. al. Japanese strategies to maximize heart and lung availabilities: experience from 100 consecutive brain-dead donors. *Transplant Proc.* 2013 Oct;45(8):2871-4.
31. Miñambres E, Coll E, Duerto J, Suberviola B, Mons R, Cifrian JM, et. al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Feb;33(2):178-84.

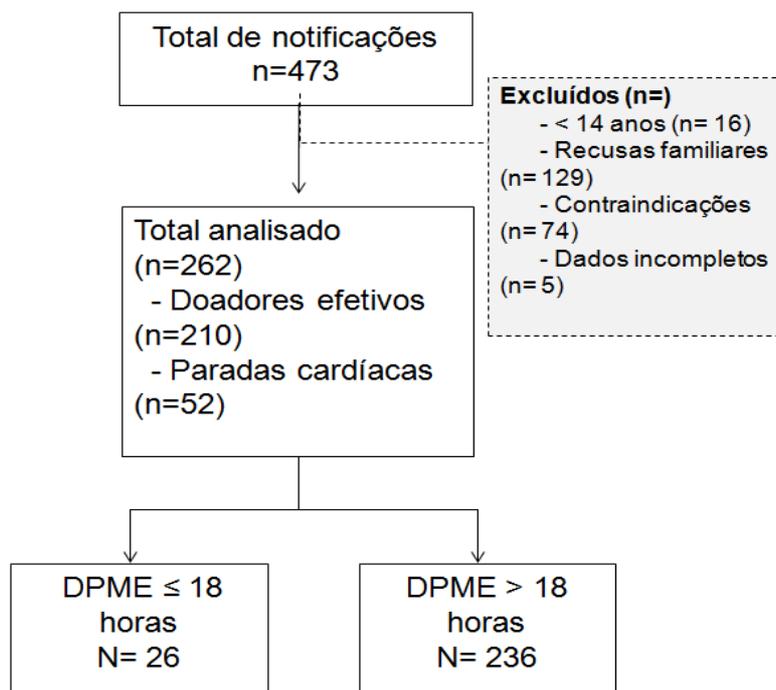


Figura 1. Fluxograma de inclusão dos potenciais doadores o longo do estudo

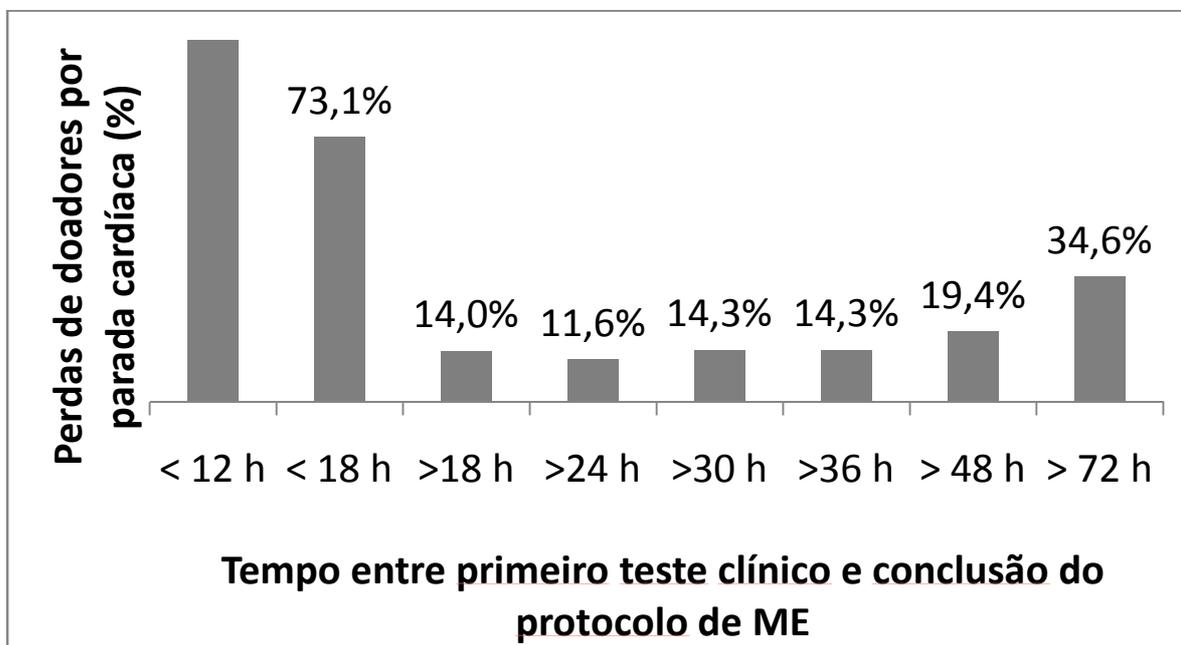


Figura 2. Perdas de potenciais doadores por parada cardíaca em relação à duração do protocolo de morte encefálica. ME: morte encefálica.

Tabela 1. Características dos potenciais doadores conforme o tempo de duração do protocolo

<i>Características</i>	Total n=262	DPME < 18 h n=26	DPME > 18 h n=236	P
Idade, anos	49 (39,5-57)	53,5 (42-69)	48,5 (33-59)	0,03
Sexo, n (%)				
Masculino	157(59,9%)	16 (61,5%)	141 (59,7%)	
Feminino	105 (40,1%)	10 (38,4%)	94(39,8%)	0,87
SOFA t0	9,5 (8-12)	12 (6-15)	9 (7-11)	0,03
PaO ₂ /FiO ₂	323 (166-462)	131 (87-334)	336 (183-480)	0,002
PAM, mm Hg	90(80-105)	80,4 (71-101)	96 (83-110)	0,03
Noradrenalina, mcg/kg/min	0,08(0,005-0,2)	0,01 (0-0,3)	0,08 (0,01-0,19)	0,07
Creatinina, mg/dL	1,1(0,8-1,6)	1,7 (1,3-3,1)	1,07 (0,8-1,6)	<0,001
Bilirrubina, mg/dL	0,69(0,4-1,03)	0,83 (0,5-1,1)	0,69 (0,4-1)	0,54
Plaquetas /mm ³ (x1000)	177(117-244)	177 (129-260)	177 (117-239)	0,69
SOFA t1	9 (7-12)	7 (4-12)	9 (7-12)	0,05
PaO ₂ /FiO ₂	256 (165-439)	173 (93-368)	300 (176-450)	0,002
PAM, mm Hg	97 (84-108)	69 (66-93,5)	96 (83-107)	0,03
Noradrenalina, mcg/kg/min	0,08(0,016-0,18)	0,21 (0-0,4)	0,07 (0,007-0,16)	0,12
Creatinina, mg/dL	1,2(0,8-1,9)	1,8 (1,2-2,1)	1,2 (0,82-1,91)	0,83
Bilirrubina, mg/dL	0,55 (0,35-1)	0,72 (0,4-1)	0,5 (0,32-0,9)	0,86
Plaquetas /mm ³ (x1000)	172 (119-246)	170 (83-203)	173 (119-246)	
Temperatura t0	36,1 (35,6-37)	37 (35,5-37,6)	36 (35,5-36,8)	0,01
Temperatura t1	36,2 (35,7-37)	36,6 (35,7-37,6)	36,1 (35,5-37)	0,28

DPME: Duração do Protocolo de Morte Encefálica; SOFA:

SequentialOrganFailureAssessment; t0: Início do protocolo t1: Final do protocolo

Tabela 2. Comparação da pontuação dos componentes do SOFA score entre os grupos

<i>Variáveis</i>	DPME < 18 h	DPME > 18 h	P
SOFA em t0			
Pulmonar	3 (1-4)	1 (0-3)	<0,001
Cardiovascular	4 (0,5-4)	3 (0-4)	0,88
Plaquetas	0 (0-1,5)	0 (0-1)	0,46
Renal	1 (0-3,5)	0 (0-1)	<0,001
Bilirrubinas	0 (0-1)	0 (0-1)	0,54
SOFA em t1			
Pulmonar	3 (0-4)	1,5 (0-3)	0,008
Cardiovascular	4 (0-4)	3 (0-4)	0,52
Plaquetas	0 (0-2,5)	0 (0-1)	0,43
Renal	1,5 (0,5-4)	0 (0-2)	0,04
Bilirrubinas	0 (0-0)	0 (0-1)	0,34
SOFA Total em t0	12 (6-15)	9 (7-11)	0,07
SOFA Total em t1	7 (4-12)	10 (7-12)	0,11

DPME: Duração do Protocolo de Morte Encefálica; SOFA: Sequential Organ Failure; t0: Início do protocolo t1: Final do protocolo

Tabela 3. Características dos potenciais doadores

<i>Características</i>	Total n=262	Doação n=210 (%)	PC n=52 (%)	<i>P</i>
Idade, anos	49±15,74	48 (33-57)	53,5±16,9	0,006
Sexo, n (%)				
Masculino	157(59,9%)	123 (78,3)	34 (65)	
Feminino	105 (40,1%)	87(21,7)	18 (35)	0,37
SOFA t0	9,5±2,76	9 (7-11)	11 (7-14)	0,006
PaO ₂ /FiO ₂	323±201	345,5 (178-480)	261 (128,8-373)	0,003
PAM mm Hg	90±21,4	94 (82,5-109,5)	80 (60-91,5)	<0,001
Nora dose	0,08±0,28	0,08 (0,008-0,18)	0,13 (0,06-0,55)	0,12
Creatinina, mg/dl	1,1±1,11	1,06 (0,8-1,53)	1,6 (1,025-2,3)	0,009
Bilirrubina, mg/dl	0,69±0,68	0,63 (0,4-0,99)	0,9 (0,5-1,3)	0,13
Plaquetas /mm ³	177±160	178 (118-241)	169 (108-246)	0,77
SOFA t1	9±3,1	9 (7-11)	9,5 (7-13)	0,21
PaO ₂ /FiO ₂	256±177	303 (187-458)	176 (101-358)	<0,001
PAM mm Hg	97±20,3	96 (87-107)	84 (67-84)	0,002
Nora dose	0,08±0,22	0,06 (0,01-0,14)	0,2 (0,03-0,48)	0,05
Creatinina, mg/dl	1,2±1,26	1,15 (0,81-1,78)	1,8 (0,9-2,6)	0,13
Bilirrubina, mg/dl	0,55±0,68	0,55 (0,35-0,91)	1 (0,4-2,4)	<0,001
Plaquetas /mm ³	172±113	171 (115-244)	200 (133-260)	0,94
Temperatura t0	36,1±1,18	36 (35,5-36,8)	36,7 (35,7-37,5)	0,002
Temperatura t1	36,2±1,13	36,6 (35,9-37,1)	36,7 (36-38,5)	0,01
Causa da ME, n (%)				
AVC total	117	94	23	0,94
AVCh	95	78	17	0,55
AVCi	22	16	6	0,36
TCE	88	76	12	0,07
HSA	29	23	6	0,90
Encefalopatia anóxica	15	9	6	0,043
Outras	11	7	4	0,16

PC: Parada cardíaca; SOFA: Sequential Organ Failure; t0: Início do protocolo t1: Final do protocolo

Tabela 4. Razão de chances de perdas por paradas cardíacas de acordo com o número de disfunções orgânicas em potenciais doadores de órgãos

<i>Número de disfunções</i>	Doação n=210	Parada cardíaca n=52	OR [95% IC]	<i>P</i>
0-1	43	67	1(Referência)	-
2	92	77	1,86 [1,14 a 3,03]	0,012
3	48	43	1,74 [0,99 a 3,05]	0,052
4-5	27	23	1,83 [0,93 a 3,59]	0,078
0 a 2 disfunções	135	144	1,46 [0,93 a 2,28]	0,09
3 a 5 disfunções	75	66	1,77 [1,06 a 2,93]	0,026

OR: OddsRatio; IC: Intervalo de confiança