



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS**

CLAUDIANNE MAIA DE FARIAS LIMA

**AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DO USO DE ROTINA DA RECUPERAÇÃO
INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE NO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

**FORTALEZA
2020**

CLAUDIANNE MAIA DE FARIAS LIMA

**AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DO USO DE ROTINA DA RECUPERAÇÃO
INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE NO TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas. Área de concentração: Ciências Médico-cirúrgicas

Orientador: Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia.

Coorientador: Prof. Dr. Denise Menezes Brunetta.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Huygens Parente Garcia
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coêlho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Stella Maia Barbosa
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-brasileira (UNILAB)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L1a LIMA, CLAUDIANNE MAIA DE.
AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DO USO DE ROTINA DA RECUPERAÇÃO INTRAOPERATÓRIA
DE SANGUE NO TRANSPLANTE HEPÁTICO / CLAUDIANNE MAIA DE LIMA. – 2020.
49 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. JOSE HUYGENS PARENTE GARCIA.

Coorientação: Prof. Dr. DENISE MENEZES BRUNETTA.

1. : Transplante de fígado. 2. Transfusão de sangue. autóloga. 3. Hemorragia. I. Título.

CDD 617

Ao Fabiano, meu esposo, a todo apoio e dedicação em todas as etapas da minha vida.

A Camille e o Davi, razões da minha vida e perseverança. Desculpas pelas minhas ausências para a conclusão desse trabalho.

Aos meus pais (in memoriam) que sempre foram tão essenciais na minha vida, me criaram com tanto esforço e hoje devo a eles tudo o que sou.

Ao meu irmão, Cláudio Régis, que me incentivou a não desistir dos meus sonhos e sempre teve uma palavra otimista quando eu estava preocupada.

A minha sogra Hélia e minha família que sempre me incentivou e torceu pela minha caminhada.

AGRADECIMENTOS

A Deus que permitiu a concretização desse sonho e que me deu forças para seguir em frente, em meio as tribulações que me deparei ao longo da vida.

Em especial, meu orientador, Dr. José Huygens Parente Garcia por ter aceitado essa pesquisa e ter sempre demonstrado atenção, suporte e compreensão.

À minha coorientadora, Dr. Denise Menezes Brunetta, por toda dedicação, empenho e paciência, com a qual guiaram o meu aprendizado, que apesar de ter seu tempo tão corrido sempre tinha uma horinha para me orientar. Minha eterna gratidão.

Aos pacientes que doaram seus dados para a concretização dessa pesquisa.

Aos profissionais do ambulatório de transplante hepático do HUWC, em especial, a Clébia Azevedo de Lima, todos foram super receptivos para a coleta de dados da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Gustavo Rêgo Coêlho, Dr. Luciana Maria de Barros Carlos, Dr. Stella Maia Barbosa pela colaboração ao engrandecimento desta dissertação por suas orientações, sugestões e críticas na Qualificação deste mestrado.

À instituição HEMOCE, sob direção de Dr. Luciana Maria de Barros Carlos, que foi tão essencial no meu processo de formação profissional, pela dedicação, e por tudo o que aprendi ao longo dos anos.

Aos colegas de trabalho, em especial, Fernanda Brito de Castro, Juliana Bezerra de Oliveira, Eulene Lima e Silva, Naliele Cristina Maia de Castro, Mauricélia Ferreira Nobre, Sabrina Pinheiro Santiago, pela ajuda na concretização desse estudo.

Aos colegas de trabalho da aférese, pelo apoio e compreensão da minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

A todos os amigos, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei ao estudo.

Ao Antônio Brazil Viana Júnior, estatístico do Hospital Universitário Walter Cantídio, pelo apoio para a realização da análise estatística.

RESUMO

LIMA, C.M.F. Avaliação da necessidade do uso de rotina da recuperação intraoperatória de sangue no transplante hepático. 2020. 43f. Dissertação - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza/CE, 2020.

A cirrose hepática é considerada o estágio final de uma série de processos patológicos hepáticos de diversas causas, e o transplante é o tratamento mais adequado para pacientes com doença hepática terminal. Por tratar-se de procedimento de alta complexidade envolvendo várias anastomoses vasculares, há risco importante de hemorragia perioperatória. A hemoterapia tem se qualificado, objetivando tornar mínimos os riscos transfusionais. O uso rotineiro do recuperador de células nas cirurgias acarreta redução do uso de sangue alogênico. O objetivo desse trabalho foi avaliar a necessidade do uso rotineiro da recuperação intraoperatória de sangue (RIOS) no transplante hepático. Foram incluídos na pesquisa 327 transplantes realizados no período de 2014 a 2016. Foram coletados os exames pré-transplante, a quantidade de transfusões de hemácias durante o transplante e dados do procedimento do recuperador celular. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico JAMOVI e Microsoft Excel 2016. A mediana de idade foi de 54 anos, 66% (219) do sexo masculino e o tipo sanguíneo mais prevalente foi grupo O com 48% (155). As etiologias mais frequentes foram cirrose por hepatite C com 33,8% (114) e por álcool com 98 (30,1%). Entre os 327 transplantes, houve transfusão de hemácia alogênica em 110 (34%) com mediana de 2. Em 173 transplantes houve uma mediana de volume recuperado da RIOS de 417 ml e transfusão de hemácia alogênica em 78 (45,1%) transplantes com mediana de 0. Nesse grupo a mediana do MELD (*Model End-Stage Liver Disease*) foi de 22 e o tempo de isquemia fria foi de 300 minutos. Sem o uso do recuperador celular foram realizados 90 transplantes e foram transfundidos em 19, com mediana de zero. Nesse grupo a mediana do MELD foi de 20 e o tempo de isquemia fria foi 281 minutos. Foi encontrado como variável significativa para sangramento a presença de trombose de veia porta e os valores da creatinina. O custo do serviço da RIOS equivale ao custo de 2,6 CH. No grupo que houve um maior sangramento, o volume recuperado equivale a aproximadamente 02 CH. Não houve nenhuma relação do uso de RIOS, transfusão e das características do tumor com a recorrência do hepatocarcinoma nos pacientes. Concluímos no presente estudo que não há necessidade de uso do recuperador celular em todos os transplantes hepáticos, a maior indicação são pacientes com trombose de veia porta e alterações nos valores da creatinina.

Palavras-chave: Transplante de fígado. Transfusão de sangue autóloga. Hemorragia

ABSTRACT

LIMA, C.M.F. Assessmente of the need for riutine use of intraoperative blood recovery in liver transplantation, 2020. 43f. Dissertation - Faculty of Medicine, Federal University od Geará Fortaleza/CE, 2020.

Liver cirrhosis is considered the final stage of a variety of liver disease processes of various causes, and liver transplantation is approved as the most appropriate treatment for patients with end-stage liver disease. Since it is a highly complex procedure involving several vascular anastomoses, there is a significant risk of perioperative bleeding. Haemotherapy has been qualified to minimize transfusion risks. Routine use of cell salvage during surgery reduces the use of allogeneic blood. The aim of this study was to evaluate the need for routine use of intraoperative blood salvage (IOS) in liver transplantation. 327 liver transplants, performed from 2014 to 2016, were included in the research. The collected data included pre-transplant exams, the red blood cell transfusions during the transplant and data from the cell salvage. Statistical analyzes were performed using the statistical program JAMOVI and Microsoft Excel 2016. The median age was 54 years, 66% (219) were males and the most prevalent blood type was group O, counting for 48% (155). The most frequent etiologies for cirrhosis were hepatitis C, with 33.8% (114), and alcohol, with 98 (30,1%). Among the 327 transplants, there was a red blood cell transfusion in 110 (34%), with a median of 2. In 173 transplants with cell salvage, there was a median recovered volume of 417 ml and a red blood cell transfusion in 78 (45.1%) transplants, with a median of 0. In this group, the median MELD was 22 and the cold ischemia time was 300 minutes. Without the use of cell salvage, 92 transplants were performed and they were transfused in 19, with a median of 0. In this group, the MELD (*Model End-Stage Liver Disease*) median was 20 and the cold ischemia time was 281 minutes. The MELD score and the time of cold ischemia were pointed out as significant variables for bleeding. The cost of IOS service equals 2.6 CH. In the group that recovered the most blood, the volume is approximately 2 CH. There was no relationship between IOS use, transfusion and tumor characteristics with hepatocellular carcinoma recurrence in patients. We concluded in the present study that there is no need to use the cell retriever in all liver transplants, the greatest indication being patients with portal vein thrombosis and changes in creatinine values.

Keywords: Liver Transplantation. Autologous blood transfusion. Bleeding.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Distribuição dos tipos sanguíneos dos pacientes submetidos ao transplante hepático de 2014 a 2016.....	23
Figura 1 - Fluxograma da participação da RIOS no TH.....	26
Tabela 1 - Diagnósticos mais frequentes dos pacientes transplantados de 2014 a 2016.....	24
Tabela 2 - Pacientes que foram transplantados com duas doenças de base existentes.....	24
Tabela 3 - Análise dos exames pré-transplante de todos os pacientes transplantados.....	25
Tabela 4 - Análise univariada dos fatores que poderiam influenciar no sangramento significativo.....	28
Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores que poderiam influenciar no sangramento significativo.....	29
Tabela 6 - Preço detalhado do custo de um concentrado de hemácia.....	29
Tabela 7 - Preço detalhado do uso da recuperação intraoperatória de sangue.....	30
Tabela 8 - Análise univariada das características do tumor com a recorrência da doença.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

CH: Concentrado de Hemácia

FvW: Fator de Von Willebrand

F VIII: Fator Oito

Hb: Hemoglobina

HCC: Hepatocarcinoma

INR: Relação Normatizada Internacional do Tempo de Protrombina

MEC: Matriz Extracelular

MELD: Modelo para Doença Hepática Terminal - *Model for End-Stage Liver Disease*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PDGF: Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

RIOS: Recuperação Intraoperatória de Sangue

TH: Transplante Hepático

TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

TGF: Fator de Transformação de Crescimento

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa

TRALI: Lesão Pulmonar Aguda Relacionado a Transfusão

TIF: Tempo de Isquemia Fria

TIQ: Tempo de Isquemia Quente

LISTA DE SÍMBOLOS

\geq	Maior ou igual
$<$	Menor
%	Porcentagem
Min	Minutos
mL	Mililitros
mm ³	Milímetros cúbicos
Kg	Quilograma
g	Gramas
dL	Decilitro
mm ³	Milímetros cúbicos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Epidemiologia.....	11
1.2 Fisiopatologia e sintomas da cirrose.....	12
1.3 Tratamento.....	13
1.4 Distúrbios de coagulação no hepatopata.....	15
1.5 Autotransusão.....	16
2. OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo geral.....	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
3. METODOLOGIA.....	20
4. RESULTADOS.....	23
4.1 Caracterização dos pacientes.....	23
4.2 Exames avaliados.....	25
4.3 Avaliação do volume de sangue recuperado da RIOS.....	25
4.4 Avaliação do uso do concentrado de hemácia.....	26

4.5	Uso da RIOS com recuperação \geq 200ml.....	26
4.6	Uso da RIOS com recuperação $<$ 200ml.....	27
4.7	Sem uso da RIOS.....	27
4.8	Uso da RIOS sem recuperação de hemácias.....	28
4.9	Variáveis que influenciaram no volume recuperado \geq 200ml.....	28
4.10	Avaliação dos custos de um CH e do uso da RIOS.....	29
4.11	Avaliação do uso da RIOS com a recorrência do hepatocarcinoma.....	30
5.	DISCUSSÃO	32
6.	CONCLUSÕES.....	40
	REFERÊNCIAS.....	41
	ANEXOS	50

1. INTRODUÇÃO

O fígado é um órgão que consegue ter sua função regenerada mesmo que esteja com mais da metade de seu tecido lesionado (MICHALOPOULOS, 2014). A destruição dos hepatócitos de forma crônica tem como consequência um fígado cirrótico (LEFTON; ROSA; COHEN; 2009).

A cirrose hepática é considerada o estágio final de uma série de processos patológicos hepáticos de diversas causas, como hepatites crônicas virais e autoimunes, alcoolismo, além daquelas de ordem metabólica, vascular e biliar (IIDA *et al.*, 2005).

1.1 Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a cirrose hepática é a décima oitava causa de morte no mundo. Nos Estados Unidos, sua prevalência é de 250 pacientes por

100.000 habitantes (HACKL *et al.*, 2016) e, na Europa, a cirrose é responsável por 1,8% de todas as mortes, que equivale a 170.000/ano(EASL,2013).

O consumo de álcool, distúrbios colestáticos (adquiridos ou congênitos) e hepatite viral são as causas mais frequentes de doenças hepáticas no Brasil (DAVID *et al.*, 2012).

Admissões por doenças hepáticas vêm crescendo no Brasil, sendo a cirrose responsável por um terço das hospitalizações, com média de 29.800 internações por ano. Entre 2001 e 2010, as doenças hepáticas foram a oitava causa de óbito no Brasil (NADER *et al.*, 2014).

Devido às fragilidades dos serviços de notificação de agravos a saúde no Brasil, há uma grande lacuna na literatura sobre dados populacionais para hepatites e cirroses. Tal carência de dados limita as estimativas de prevalência dessas doenças e prejudica a elaboração de políticas públicas a elas destinadas (CARVALHO *et al.*, 2014).

1.2 Fisiopatologia e sintomas da cirrose

A cirrose é caracterizada pela substituição de tecido hepático normal por nódulos de estrutura anormal circundado por fibrose (IIDA *et al.*, 2005) Inicialmente, na lesão hepática, ocorre a morte dos hepatócitos, criando um ambiente inflamatório, com liberação de citocinas, entre elas, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que ativam as células estreladas e estimulam a liberação do fator de transformação de crescimento (TGF) alfa e beta (FASBENDER *et al.*, 2016).

Há vários graus e tipos de lesões no fígado, podendo ser agudas ou crônicas (ALVES; MELLO, 2011). Na lesão aguda, as células que sofrem a lesão são substituídas por células regeneradas e a pouca matriz fibrosa produzida é degradada. Entretanto, se a lesão persistir, ela pode se tornar crônica, o fígado falha na sua regeneração e há uma substituição

do parênquima hepático por tecido cicatricial, podendo evoluir para um estágio de cirrose acompanhado de alterações vasculares (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011).

Além disso, diversas quimiocinas e citocinas liberadas pelas células inflamatórias que infiltram o fígado durante a agressão contribuem para o inadequado processo de cicatrização. Conseqüentemente, essas alterações levam à instabilidade entre a degradação e a formação da matriz extracelular (MEC), contribuindo para o processo de fibrose e cirrose (ROCKEY; BELL; HILL, 2015; FASBENDER *et al.*, 2016). Em um fígado saudável, a MEC é um substrato dinâmico controlado pela síntese e deterioração de seus componentes (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011).

A cirrose tem uma progressão que pode demorar anos, porém alguns eventos podem acelerar o processo, como fatores próprios do hospedeiro, assim como a presença de agentes agressores. Entretanto, a reversibilidade da fibrose é possível, desde que ocorra a retirada do agente etiológico (IIDA *et al.*, 2005). Sendo assim, quando o agente agressor é retirado, ocorre um processo de regressão dos danos hepáticos, com o desaparecimento das células estreladas ativadas, por apoptose ou por reversão ao estado inativo, e degradação do tecido fibroso (BARRIE *et al.*, 2012).

A cirrose pode se apresentar de forma praticamente assintomática até quadros graves, com falência hepática (HACKL *et al.*, 2016). A evolução da doença cirrótica é insidiosa e pode ter sintomas inespecíficos (fraqueza, perda de peso, anorexia e outros) dificultando o precoce diagnóstico da doença (IIDA *et al.*, 2005).

Na cirrose avançada, podem ocorrer complicações associadas com alta morbimortalidade, como sangramento de varizes esofágicas, peritonite bacteriana, ascite e encefalopatia hepática (HACKL *et al.*, 2016).

1.3 Tratamento

O transplante hepático (TH) tem sido utilizado de forma crescente nos pacientes portadores de cirrose descompensada (FOX; BROWN, 2012). Em 1983, após uma avaliação de 531 casos, o *National Institutes of Health* aprovou o transplante de fígado como um

tratamento válido para pacientes com doença hepática terminal (MEIRELLES JUNIOR *et al.*, 2015).

O primeiro transplante de fígado realizado no mundo foi em março de 1963, em uma criança de três anos com atresia biliar, que foi a óbito no intraoperatório por hemorragia grave (STARZL *et al.*, 1963). Até a década de 80, a sobrevida média dos pacientes transplantados em um mês era de apenas 30 a 40%. Com a introdução de novos medicamentos, como a ciclosporina, houve uma grande evolução e o transplante passou a ser realmente considerado uma terapia bem estabelecida. Esse avanço possibilitou o avanço da sobrevida de um ano para 74% e de três anos para 67% (IWATSUKI *et al.*, 1988).

No Brasil, o primeiro transplante foi realizado em 1968 no Hospital das Clínicas de São Paulo (HC-FMUSP). O paciente sobreviveu por 7 dias e faleceu devido à rejeição aguda do enxerto e infecção (BACCHELLA; MACHADO, 2004).

As últimas duas décadas foram marcadas por um aumento considerável do número de equipes transplantadoras no país. O Brasil tornou-se o maior sistema público transplantador do mundo e o terceiro maior em volume de transplantes de fígados realizados. O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por mais de 95% de todos os transplantes realizados no país, garantindo o acesso universal ao tratamento (MEIRELLES JUNIOR *et al.*, 2015).

A história do transplante de fígado no Ceará teve início em maio de 2002 e atualmente já foram realizados mais de 1800 transplantes. Estes números têm demonstrado um crescente aumento desse tipo de cirurgia no estado. O hospital universitário Walter Cantídio é considerado um serviço de referência nacional e internacional (ABTO, 2019).

Após a aprovação do transplante hepático como terapia para doenças hepáticas graves, foram desenvolvidas estratégias para redução da mortalidade na fila de espera. Uma delas foi a mudança no critério de movimentação da fila, com priorização dos quadros mais graves, a partir da utilização do escore MELD (*Model End-Stage Liver Disease*), onde valores maiores indicam doença avançada (NACIF *et al.*, 2014). O MELD passou a ser utilizado nos Estados Unidos para alocação dos pacientes em fila em 2002 (KWONG *et al.*, 2015) e, no Brasil, em 2006 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O escore MELD foi desenvolvido para avaliação de mortalidade de pacientes submetidos ao procedimento de introdução percutânea de TIPS (*Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), uma prótese minimamente invasiva, que tinha como objetivo aliviar a hipertensão portal desses doentes, responsável por casos de hemorragia digestiva potencialmente letais. Algum tempo depois, também se observou que o MELD era um método eficaz para prever a mortalidade entre 3 a 12 meses para os doentes cirróticos, passando a ser utilizado como mecanismo de priorização dos doentes mais graves para transplante hepático (KAMATH *et al.*, 2001).

O MELD utiliza os seguintes critérios para avaliação da função hepática: bilirrubina sérica, creatinina e INR (DELIS *et al.*, 2009). Esse escore é baseado na gravidade da cirrose. Pacientes com hepatocarcinoma (HCC), ascite refratária e encefalopatia persistente podem ser priorizados, as chamadas situações especiais, a partir de decisões individualizadas nas câmaras técnicas estaduais e nacionais (FREITAS; ITIKAWA, 2010; LOPES; BELEBECHA; JACOB, 2014).

A pontuação do MELD varia de 6 a 40 pontos, quanto maior a pontuação mais grave o paciente é considerado. Sendo assim, é indicada a inclusão do paciente na lista de espera para o transplante quando o escore MELD é 15 ou superior, salvo em situações especiais como as descritas (GROGAN, 2011)

Semelhante ao escore MELD, o escore PELD foi derivado de marcadores biológicos da função hepática que também avalia a gravidade da doença hepática em crianças. Portanto os escores MELD e PELD devem refletir de forma precisa e comparável a probabilidade de morte pré-transplante em 90 dias. No entanto, como o processo de alocação do fígado não é um sistema fechado, o escore PELD também desempenha um papel crucial na decisão de alocação entre adultos e crianças (CHANG *et al.*, 2018).

Algumas solicitações de exceção eram frequentemente aplicadas, servindo para aumentar os escores PELD calculados quando a doença de uma criança parecia pior do que o escore PELD calculado poderia indicar. Solicitações de exceção eram mais comuns em regiões com escassez relativa de doadores pediátricos, necessitando, portanto, de competição entre crianças e adultos por órgãos doadores adultos. Em 2005, o uso do escore PELD foi restrito a crianças menores de 12 anos e as crianças mais velhas receberam escores

MELD. Apesar dessa mudança, as exceções ainda são comuns, e outros países também aplicam ajustes rotineiramente nas pontuações do PELD (NETO *et al.*, 2010).

O transplante hepático tem excelente resultado em pacientes com diagnóstico de hepatocarcinoma (HCC) com nódulos solitários de até 5 cm de diâmetro ou até três nódulos menores que 3cm (Critérios de Milão). Após o transplante, a sobrevida dos pacientes tem demonstrado resultados que variam de 70% a 90 % em um ano e de 49% a 75% em cinco anos (BISMUTH; MAJNO; ADAM, 1999. PAES; FERREIRA; SZUTAN, 2010. NORTHUP *et al.*, 2015).

Os pacientes com hepatocarcinoma candidatos a transplante hepático, dentro dos critérios de Milão, recebem pontuação especial (MELD corrigido) devido a um maior risco da evolução da neoplasia (GOLDBERG *et al.*, 2012).

1.4 Distúrbios de coagulação no hepatopata

O fígado realiza um papel primordial no sistema hemostático. É o principal sítio da síntese da maioria dos fatores de coagulação (LEUNG, 2010). A maioria dos inibidores da coagulação (antitrombina, heparina cofator II, proteína C, proteína S e inibidor da via do fator tecidual) e dos componentes do sistema fibrinolítico (plasminogênio, α 2-antiplasmina, inibidor da plasmina) são sintetizados no fígado e níveis diminuídos são observados na doença hepática (WADA; USUI; SAKURAGAWA, 2008).

O fígado também sintetiza algumas proteínas e aminoácidos não-essenciais, além disso, produz as proteínas plasmáticas, com exceção, das imunoglobulinas. Dentre essas proteínas, a albumina destaca-se por sua importância clínica, cuja dosagem sérica reflete a capacidade funcional hepática (FEO; LUCIDI, 2002).

Em paralelo com a diminuição dos fatores de coagulação, ocorre aumento dos níveis de fator VIII e do fator de von Willebrand (FvW). O FVIII é um reagente de fase aguda, enquanto que FvW está elevado devido ao estado inflamatório crônico (LISMAN; PORTE, 2010) e pela diminuição da ADAMTS13, enzima responsável pela quebra dos multímeros de alto peso molecular do FvW (LISMAN; PORTE, 2010).

Os pacientes com doença hepática podem apresentar hemorragias, principalmente secundárias à hipertensão portal, com formação de varizes de esôfago e gastropatia hipertensiva. No cuidado dos pacientes hepatopatas, é importante evitar sangramentos intraoperatórios maciços e manter um bom padrão hematológico, já que esses doentes normalmente adquirem uma desordem complexa da hemostasia (DARWISH, 2011). Os testes laboratoriais de rotina para avaliação da hemostasia são frequentemente anormais em pacientes com doença hepática avançada, tais como a contagem de plaquetas, o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina, porém esses exames não definem o risco de sangramento. (TRIPODI; MANNUCCI, 2007).

1.5 Autotransusão

A hemoterapia tem se qualificado pela ampliação e adesão de novas tecnologias em saúde, objetivando tornar mínimos os riscos transfusionais. Nesse contexto, a autotransusão trata-se da prática transfusional de sangue ou hemocomponentes provenientes do próprio receptor (CARLESS *et al.*, 2006). Com a criação dos bancos de sangue nas décadas de 40 e 50, houve um desinteresse pela técnica. No entanto, com o aumento da demanda de transfusões alogênicas e pelos riscos associados à transfusão, ressurgiu o interesse em uma alternativa para diminuir o desequilíbrio entre a oferta e a procura, além da redução de riscos e complicações (RUBENS *et al.*, 2003).

Uma das formas de autotransusão é a recuperação intraoperatória de sangue (RIOS) também conhecida como *cell salvage*. Com essa técnica, o sangue perdido na cavidade cirúrgica é aspirado, filtrado, centrifugado, lavado e, assim, as hemácias recuperadas são reinfundidas no paciente (CARLESS *et al.*, 2006). As vantagens do uso desse sangue é a disponibilidade imediata, redução de custos, diminuição da transfusão alogênica e dos riscos de transmissão de doenças (BOGOSSIAN, L.; BOGOSSIAN, A. 2008).

A RIOS é um serviço oferecido pelo Centro de Hematologia e hemoterapia do estado do Ceará (HEMOCE) desde 2001. Esse serviço é referência nacional e está disponível para todos hospitais do estado. Dentre as cirurgias em que a RIOS é utilizada, destacam-se as cirurgias cardíacas, ortopédicas, vasculares, transplantes de órgãos sólidos e pacientes

testemunha de Jeová. A atuação da RIOS é de extrema importância, visto que minimiza os riscos transfusionais para os pacientes ao diminuir a quantidade de transfusões alogênicas. O HEMOCE disponibiliza equipamentos, material e uma equipe de enfermeiras de sobreaviso para atender a demanda 24h por dia.

Nos últimos anos, houve uma redução significativa no uso de hemocomponentes nos transplantes hepáticos, isso aliado ao aprimoramento das técnicas cirúrgico-anestésicas e um maior conhecimento das complicações relacionadas à transfusão (MASSICOTTE *et al.*, 2005).

Alguns métodos utilizados no TH e a experiência da equipe multidisciplinar oferecem uma vantagem de redução de perda de sangue e uma taxa de transfusão menor que 30%, contribuindo para a prevenção da instabilidade hemodinâmica do paciente (COELHO *et al.*, 2013).

Pacientes submetidos a TH tem uma maior predisposição à lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, também conhecida como TRALI (*transfusion related acute injury*), e já se sugeriu que a isquemia e a reperfusão do enxerto atuariam como condições predisponentes (YOST; MATTHAY, GROPPER, 2001).

O uso da RIOS era indicado em cirurgias com potenciais de sangramento superior a 10% da volemia do paciente ou quando se previa a utilização de mais de um concentrado de hemácias por cirurgia. Atualmente, em função do alto custo dos kits descartáveis do equipamento empregado, a indicação fica mais restrita a cirurgias com perda volêmica superior a um litro (VANDERLIND; HEAL; BLUMBERG, 2002).

A viabilidade da RIOS nos transplantes dos pacientes com diagnóstico de HCC ainda continua controverso, uma vez que há o risco de reinfusão de células neoplásicas (LIANG *et al.*, 2008). Porém, alguns estudos afirmam que o filtro de leucócitos é eficaz em diminuir, consideravelmente, a reinfusão de células neoplásicas viáveis (LIANG *et al.*, 2008; CATLING *et al.*, 2008).

O manejo do sangramento associado ao TH continua sendo uma área muito importante para estudo, no entanto é necessário um esforço para se identificar os pacientes que apresentam um risco maior de sangramento e tentar estratégias que possam minimizar a

transusão alogênica, contribuindo assim com a sobrevida livre de doenças e redução da estadia hospitalar (CLELAND *et al.*, 2016).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a necessidade do uso rotineiro da recuperação intraoperatória de sangue no transplante hepático.

2.2 Objetivos Específicos

- 1) Caracterizar a utilização de transfusão alogênica de concentrado de hemácias nos pacientes transplantados com e sem uso de RIOS.
- 2) Identificar variáveis que contribuem para o aumento do risco de sangramento operatório.
- 3) Comparar os custos de uma bolsa de sangue alogênica e o custo do uso da RIOS no TH.
- 4) Relacionar a recorrência do HCC com a utilização da RIOS.

3. METODOLOGIA

É um estudo retrospectivo, descritivo e quantitativo em que foram estudados todos os pacientes submetidos ao transplante hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no período de 2014 a 2016. O Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará é um centro de referência para a formação de recursos humanos e o desenvolvimento de pesquisas na área da saúde, assim como desempenha importante papel na assistência à saúde do Estado do Ceará, estando integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Nesse período, foram realizados 450 transplantes, desses, 104 foram realizados no hospital São Carlos, hospital privado que também possui parceria com o SUS para realização de TH. Foram retirados da pesquisa os transplantes realizados, neste hospital, pois o mesmo, tem o atendimento de hemoterapia realizado por um banco de sangue privado, dificultando o acesso aos dados da transfusão no dia do transplante. Foram também excluídas onze crianças transplantadas nesse período e oito pacientes cujos prontuários não foram encontrados. Entre os 327 transplantes houve três retransplantes nesse período, totalizando 324 pacientes que participaram da pesquisa.

Foram analisados dados contidos em fichas padronizadas preenchidas pela enfermeira responsável pela execução do procedimento da RIOS (ANEXO A) ao fim de cada ato cirúrgico, contendo:

- 1) Dados do paciente.
- 2) Data e hora da cirurgia.
- 3) Tempo de cirurgia.
- 4) Volume processado e recuperado.
- 5) Volume transfundido.

Foram também avaliados os prontuários para avaliação das seguintes variáveis, no pré-operatório:

- 1) Diagnóstico da doença de base
- 2) Classificação de Child-Pugh (Avaliação da função hepática) (ANEXO B).
- 3) Escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease.*)(ANEXO B).
- 4) Presença de trombose de veia porta
- 5) Cirurgia prévia no andar superior do abdome

- 6) Uso de anticoagulante
- 7) INR (*International Normalized Ratio*)
- 8) Hemoglobina (Hb)
- 9) Plaquetas
- 10) Albumina
- 11) Creatinina

No Sistema informatizado utilizado pelo Centro de Hematologia e Hemoterapia do estado do Ceará (HEMOCE), foram avaliadas as transfusões realizadas no dia do transplante hepático.

Para caracterização dos equipamentos utilizados no período do estudo, a máquina utilizada na RIOS no período de 2014 foi a electa da Sorin, e em 2015 e 2016 foi a autolog da Medtronic. O filtro de leucócito utilizado nesse período foi o Imugard III Rc-4B de fabricação da Terumo.

Os custos de cada CH e da RIOS foram avaliados em valores reais e em dólar referente ao período em estudo. Como o estudo foi realizado no período de 2014 a 2016 e os valores de kits e materiais são reajustados, conforme cada licitação, foi calculada uma média dos valores nesses respectivos períodos. O custo da mão de obra do profissional foi realizado através da média dos valores pagos em um plantão diurno e noturno semanal e final de semana. Esses custos foram comparados ao custo da produção dos concentrados de hemácias, da realização dos testes pré-transfusionais, incluindo reagentes e mão de obra para preparação do hemocomponente.

Em alguns transplantes a enfermeira da RIOS não foi convocada, isso se deu a partir de 2016, pois a equipe do transplante, com sua experiência, começou a perceber que havia um perfil para os pacientes que sangravam, restringindo o uso da RIOS.

Foi considerado um padrão de sangramento na RIOS, valores iguais ou superiores a 200 ml de sangue recuperado nos transplantes, pois equivale a aproximadamente, o volume de um concentrado de hemácias.

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando a ferramenta de eletrônica de coleta e gerenciamento de dados REDCap hospedadas na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo de Hospitais Universitários da UFC.

Nas variáveis numéricas, os dados foram apresentados em mediana, mínimo e máximo. Nas variáveis categóricas os dados foram expostos em frequência e porcentagem. De modo a investigar associações entre fatores de risco para um maior sangramento no transplante, a análise das características dos participantes foi realizada por meio do teste U de Mann-Whitney, verificada a não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizar-se-á o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Adotou-se um nível de significância de 5%. Na análise multivariada serão inseridas no modelo as variáveis que obtiveram $p < 0,20$ na análise univariada. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico JAMOVI e Microsoft Excel 2016.

O presente estudo respeitou todos os critérios éticos que envolvem a pesquisa com seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio - CAE 64529317.7. 0000 5045 (ANEXO C).

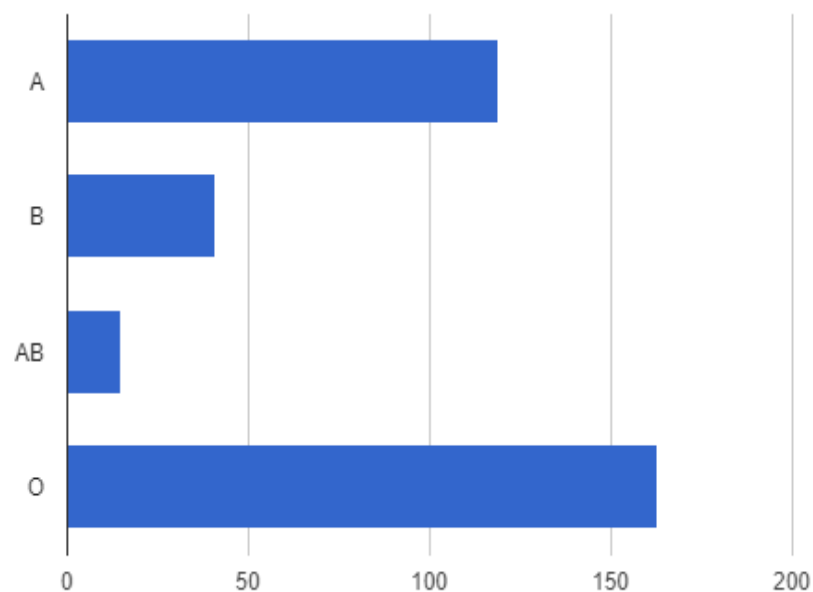
4. RESULTADOS

4.1 Caracterização dos pacientes

Dos 324 pacientes transplantados, 219 (67%) foram do sexo masculino e 105 (33%) do sexo feminino. A mediana de idade foi de 54 anos, idade mínima foi 20 anos e a máxima 73 anos.

Quanto ao grupo sanguíneo, prevaleceram pacientes do grupo O com 155 (48%), conforme gráfico 1.

Gráfico 1: Distribuição dos tipos sanguíneos dos pacientes submetidos ao transplante hepático de 2014 a 2016.



Fonte: Elaborado pela autora (2019).

As etiologias mais frequentes foram hepatite C com 114 (33,8%) pacientes, seguidos de cirrose alcoólica com 97 (29,1%), conforme tabela 1.

Tabela 1: Diagnósticos mais frequentes dos pacientes transplantados de 2014 a 2016.

Diagnósticos	Quantidades
Hepatite C	113 (33,8%)
Cirrose alcoólica	97 (29,1%)
Cirrose criptogênica	43 (12,8%)
Hepatite B	32 (9,5%)
Outros	42(14,8%)
Total	327(100%)

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

Além da doença de base, 110 pacientes (32,5%) também possuíam hepatocarcinoma. Havia 39 pacientes com duas doenças de base, sendo as mais frequentes cirrose alcoólica com vírus C, conforme demonstra tabela 2.

Tabela 2: Pacientes que foram transplantados com duas doenças de base existentes.

Diagnósticos	Quantidade
Cirrose alcoólica + hepatite C	18 (46%)
Hepatite B + hepatite D	15(38%)
Cirrose alcoólica + hepatite B	03 (7%)
Outros	03 (9%)
Total	39 (100%)

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

Trombose de veia porta foi encontrada em 18 (5,5%) pacientes. Em relação a cirurgia prévia no abdome superior, 103 pacientes (32,3%) já haviam passado por alguma cirurgia antes do transplante.

Quanto ao uso de anticoagulante antes da data do transplante, somente 4 (1,2%) dos pacientes fizeram uso.

4.2 Exames avaliados

Foi calculada a mediana dos valores prévios da hemoglobina, plaquetas, MELD, creatinina, INR, TIF, TIQ, albumina e volume recuperado de sangue da RIOS, conforme tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Análise dos exames pré-transplante de todos os pacientes transplantados.

Variável	Mediana (mín e máx)
Hemoglobina	11,5g/dl (5,8 g/dl e 17,1g/dl)
Plaquetas	75.850mm ³ (16.800 mm ³ e 529.000 mm ³)
MELD	20 (6 e 40)
Creatinina	0,9 mg/dl (0,3 mg/dl e 8,0 mg/dl)
INR	1,41 (0,64 e 7,2)
Tempo de Isquemia fria	294 min (109 min e 628 min)
Tempo de Isquemia quente	30 min (18 min e 65 min)
Albumina	3,2 g/dl (1,4 g/dl e 6,6 g/dl)
Volume recuperado de sangue	329 ml (78ml e 3938ml)

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

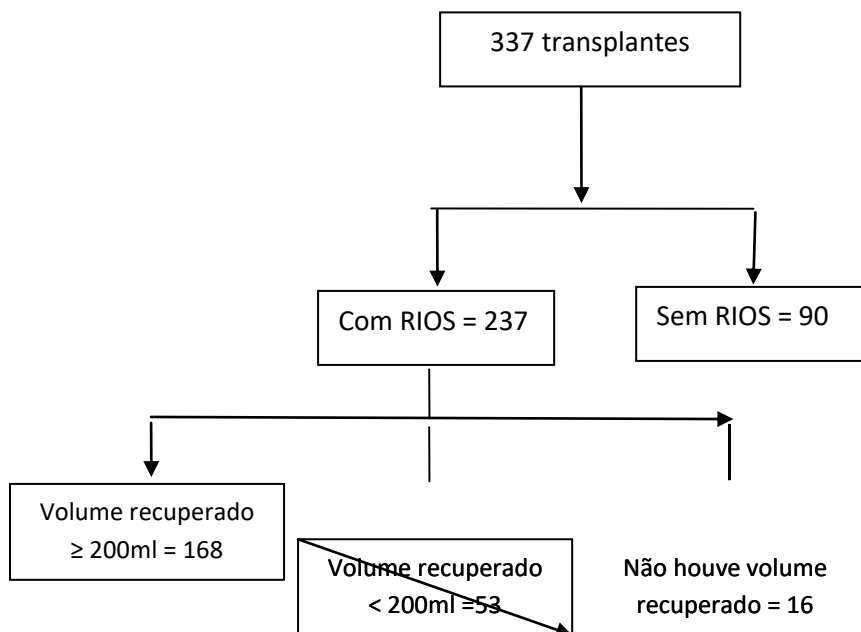
4.3 Avaliação do volume de sangue recuperado da RIOS

Dentre os transplantes realizados houve a utilização da RIOS em 237 (73%) deles, obteve-se recuperação de sangue em 221 (93%), onde a mediana de volume recuperado de sangue foi 329 ml. No entanto, para avaliar o sangramento significativo, consideramos aquelas cirurgias onde houve uma recuperação de sangue maior ou igual a 200 ml (Figura 1).

- ≥ 200 ml de volume recuperado foram 168 transplantes (70%)
- < 200 ml de volume recuperado foram 53 transplantes (22%)

- Em 16 (8%) transplantes houve a participação da RIOS, mas não houve volume recuperado.
- Em 90 (27%) transplantes não houve a participação da RIOS

Figura 1. Fluxograma da participação da RIOS no TH



Fonte: Elaborado pela autora (2019).

4.4 Avaliação do uso do concentrado de hemácias (CH)

Dos 327 transplantes realizados houve transfusão de hemácia em 110 (34%), com uma mediana de 2,0 CH. (Mín 1 e máx 15). Dos 110 que foram transfundidos, 91(83%) transplantes houve a participação da RIOS e se obteve volume recuperado em 85(93%) transplantes com uma mediana de 389 ml.

4.5 Uso da RIOS com recuperação ≥ 200 ml

Em 168(76%) transplantes realizados houve um volume recuperado maior ou igual a 200 ml, desses, 73 (43%) fizeram transfusão com CH com uma mediana de 0,0 (mínimo 0 e máximo 15).

A mediana de volume recuperado da RIOS neste grupo foi de 417 ml (mínimo 200ml e máximo 3938ml). Nesses pacientes a mediana da hemoglobina pré-transplante foi de 10,5g/dl (mínimo 6,1g/dl e máximo 16,2g/dl), do INR foi 1,56 (mínimo 0,8 e máximo 5,1), TIF foi de 300 minutos (mínimo 145min e máximo 610min), creatinina de 1mg/dl (mínimo 0,4 mg/dl e máximo 8 mg/dl) e do escore MELD foi de 22 (mínimo 7 e máximo 40).

Dezoito (10,6%) pacientes apresentavam trombose de veia porta e 60 (35,3%) tinham histórico de cirurgia prévia de abdome superior antes do transplante.

4.6 Uso da RIOS com recuperação < 200 ml

Entre os transplantes realizados, em 53(24%) houve um volume recuperado menor que 200 ml e, desses, 12 (23%) transplantes realizaram transfusão de hemácia em uma mediana de 0,0 (mínimo 0 e máximo 7). A mediana de volume recuperado foi de 129 ml (mínimo 78ml e máximo 199ml). A mediana de hemoglobina foi de 11,9g/dl (mínimo 5,9g/dl e máximo 16,7g/dl, a mediana do INR foi de 1,41(mínimo 0,7 e máximo 4,9), TIF foi de 269 minutos (mínimo 109min e máximo 495min), creatinina de 0,8 mg/dl (mínimo 0,3 mg/dl e máximo 3,4 mg/dl) e do escore MELD foi de 20(mínimo 6 e máximo 40).

Nenhum dos pacientes apresentavam trombose de veia porta e 17 (34%) pacientes possuíam cirurgia prévia de abdome superior.

Os 12 pacientes que foram transfundidos tinham uma mediana de hemoglobina 10,6 g/dl (mínimo 5,9 g/dl e máximo 16,7 g/dl), plaquetas 97.500 mm³ (mínimo 27.260 mm³ e máximo 160.000 mm³), creatinina 0,75mg/dl (mínimo 0,4mg/dl e máximo 1,9mg/dl) e INR 1,3. Nenhum dos pacientes apresentavam trombose de veia porta e 6 (50%) já haviam realizado cirurgia prévia antes do transplante.

O paciente que foi transfundido com sete CH estava com exames prévios de Hb de 8,2 g/dl, plaquetas 109.000 mm³, INR 3,7 e creatinina 0,9 mg/dl.

4.7 Sem uso da RIOS

Foram 90 transplantes realizados sem o uso da RIOS, sendo 19(20%) transfundidos, com a mediana de CH utilizado de 0 (mínimo 0 e máximo 6).

A mediana da Hb foi 12,4g/dl (mínimo 5,1 g/dl e máximo 17,1g/dl), INR teve mediana de 1,3 (mínimo 0,68 e máximo 7,2), o TIF foi de 281 minutos (mínimo 122m e máximo 628m), creatinina foi 0,9 mg/dl (mínimo 0,5mg/dl e máximo 4,5mg/dl) e do escore MELD 20 (mínimo 6 e máximo 40).

Nenhum paciente apresentava trombose de veia porta e 23 (26,4%) já haviam realizado cirurgia do abdome superior antes da data do transplante.

4.8 Uso da RIOS sem recuperação de hemácia.

Em 16(8%) transplantes houve a participação da RIOS, mas não houve volume recuperado. Em seis (33,6%) transplantes houve uso de CH com uma mediana de 0,0(mínimo 0 e máximo 5). A mediana de hemoglobina foi de 11,6g/dl (mínimo 6,5g/dl e máximo 17g/dl), INR foi de 1,23 (mínimo 0,64 e máximo 2,08), TIF foi de 237 minutos (mínimo 185 min e máximo 440 min) e escore MELD foi de 15 (mínimo 7 e máximo 27).

O paciente que tomou cinco CH estava com Hb de 6,9 g/dl, plaquetas 101.000 mm³ e INR 1,16.

4.9 Variáveis que influenciam no volume recuperado ≥ 200 ml

Realizou-se a análise univariada para identificar quais fatores podem estar relacionados ao maior potencial de sangramento, conforme tabela 4

Tabela 4: Análise univariada dos fatores que poderiam influenciar no sangramento significativo.

Variáveis	RIOS		p
	≥ 200 ml	< 200 ml	
ESCORE MELD	22,0 (20,0 - 27,0)	20,0 (14,0 - 24,0)	0,012 ^b
TROMBOSE VEIA PORTA	18 (10,6%)	0 (0,0%)	0,004 ^d
CREATININA	1,0 (0,7 - 1,6)	0,8(0,6 - 1,1)	0,001 ^b
CIRURGIA PREVIA	60 (35,3%)	17 (33,3%)	0,392 ^c

USO DE ANTICOAGULANTE	2 (1,2%)	0 (0,0%)	>0,999 ^d
INR	1,6 (1,3 - 1,9)	1,4 (1,2 - 1,7)	0,017 ^b
HEMOGLOBINA	10,6 (8,2 - 12,6)	11,9 (10,5 - 13,1)	0,006
PLAQ	70,2(46,7-109,7)	76,5(55,6-119)	0,265
TEMPO DE ISQUEMIA FRIA	300,0 (257,0 - 384,0)	276,0 (239,0 - 380,0)	0,001
TEMPO DE ISQUEMIA QUENTE	30,0 (27,0 - 34,0)	30,0 (27,0 - 35,0)	0,144

Fonte: Elaborado pela autora (2019). Dados expressos em n (%) e Mediana (Percentil 25 – Percentil 75); b: Teste de Mann-Whitney; c: Teste Quiquadrado de Pearson; d: Teste Exato de Fisher. Considerado significativo p <0,05. MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

Foram encontrados como dados significativos o escore MELD, a presença de trombose de veia porta, os valores da creatinina, INR, hemoglobina e tempo de isquemia fria.

Realizado análise multivariada dos fatores que poderiam influenciar no sangramento. Não foi possível incluir na análise a variável da “presença de trombose de veia porta”, em virtude de todos os pacientes que apresentaram trombose de veia porta tiveram sangramento acima de 200ml, ocasionando na análise de regressão logística o fenômeno da separação quase-completa, o que impossibilita a estimativa de parâmetros para a variável em tela. Encontrado como significativo somente o valor da creatinina, vale ressaltar que a presença da trombose de veia porta é fator determinante para um maior sangramento.

Tabela 5: Análise multivariada dos fatores que poderiam influenciar no sangramento significativo.

Variável	Odds ratio	Intervalo de confiança 95%	p
MELD	1,005	0,9457-1,07	0,868
INR	1,266	0,6093-2,63	0,527
Hb	0,912	0,7770- 1,07	0,261
Tempo de isquemia fria	1,003	0,9988-1,01	0,178
Creatinina	1,946	0,875- 1,920	0,045

Fonte: Elaborado pela autora (2019). Análise de regressão logística e intervalo de confiança de 95%. com desfecho e preditores MELD, INR, Hb, tempo de isquemia fria e creatinina. Considerado p<0,05 significante. MELD: *Model for End-Stage Liver Disease*.

4.10 Avaliação dos custos de um CH e do uso da RIOS

Foram contabilizados os custos para a produção de um concentrado de hemácia, desde o material até os exames laboratoriais realizados para liberação do hemocomponente, totalizando 315,18 reais equivalente a 1008,57 dólares.

Tabela 6: Preço detalhado do custo de um concentrado de hemácia.

Unidade de concentrado de hemácia	R\$ 171,97
ABO-Rh	R\$ 3,30
Pesquisa de anticorpos irregulares-PAI	R\$ 24,38
Prova de compatibilidade	R\$ 15,76
Filtro de concentrado de hemácia	R\$ 81,58
Total	R\$ 315,18

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

Os custos da RIOS também foram contabilizados com o uso do kit, custos diretos e indiretos necessários para a realização do procedimento, totalizando 826,72 reais, equivalente a 2.645,50 dólares. Dentre os materiais utilizados estão o kit da RIOS, equipo de sangue, seringa, agulha, heparina, soro fisiológico (média de uso de 1000 ml) e da mão de obra utilizada para o manuseio do equipamento (enfermeira capacitada disponibilizada pelo HEMOCE).

Tabela 7: Preço detalhado do uso da recuperação intraoperatória de sangue.

Pessoal	R\$ 137,44
Material	R\$ 504,07
Serviços	R\$ 32,08
Taxa de inflação-saúde (10%)	R\$ 67,35
Serviço de transporte	R\$ 85,78
Total	R\$ 826,72

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

4.11 Avaliação do uso da RIOS com a recorrência do hepatocarcinoma (HCC)

Dos 110 pacientes que tinham HCC, em apenas nove houve recorrência da doença após o transplante. Desses 110 pacientes que tinham HCC, 68 pacientes utilizaram RIOS no TH, em 59 houve volume de sangue recuperado e 36 transfundiram o sangue da RIOS com o uso do filtro de leucócitos.

Quanto ao sexo, foram seis homens (66,7%) e três mulheres (33,3%). A doença de base prevalente foi HCV com quatro pacientes, seguida de cirrose alcoólica com três pacientes. A mediana do escore MELD foi 15 (mínimo 7 e máximo 37). A mediana do período de recorrência foi oito meses, sendo o mínimo de 3 meses e máximo de 18 meses.

Dos nove pacientes que tiveram a recorrência da doença, dois foram transfundidos somente com CH alogênico, um paciente utilizou somente RIOS, seis pacientes não utilizaram nem sangue alogênico nem RIOS.

Não houve nenhuma relação do uso de RIOS, transfusão e das características do tumor com a recorrência da doença, quando cruzamos as seguintes características.

Tabela 8: Análise univariada das características do tumor com a recorrência da doença.

Variáveis	Recidiva do CHC pós-TX		p
	Sim	Não	
Invasão MICRO Vascular	4 (44,4%)	17 (18,3%)	0,156 ^c
Nódulos satélites explante	4 (44,4%)	18 (19,1%)	0,077 ^c
AFP Diagn	122 (1,35 - 5367)	12,3 (1,28 - 14278)	0,330 ^b
Diâmetro do maior nódulo viável no explante (cm)	3 (2 - 18)	2,8 (0,5 - 5,5)	0,585 ^b
Nº de nódulos CHC viáveis explante	2 (1 - 8)	1 (1 - 8)	0,108 ^b

Fonte: Elaborado pela autora (2019). Expressos em n (%) e mediana (mínimo – máximo); b: Teste de Mann-Whitney; c: Teste de Quiquadrado de Pearson.

5. DISCUSSÃO

Boin et al. (2010) e Liu et al. (2014) encontraram nos seus estudos a infecção pelo HCV como principal indicação de transplante, resultado semelhante descrito no nosso estudo, onde houve a prevalência do vírus C. Já no estudo de Silva et al. (2016), o principal diagnóstico encontrado nos 100 primeiros transplantes em estudo, foi a cirrose alcoólica.

A infecção por vírus C atinge, aproximadamente, 3% da população mundial ou mais de 185 milhões de pessoas em todo o mundo (HANAFIAH *et al.*, 2013; GRAVITZ, 2011).

O transplante sem o uso da transfusão é um objetivo difícil de alcançar, mas tem se mostrado cada vez mais possível nos últimos anos. Alguns estudos relataram taxas tão altas quanto 79,6% dos transplantes sendo realizados sem transfusão (MASSICOTTE *et al.*, 2012). No nosso presente estudo também foi obtido uma taxa de 66% de transplantes sem transfusões

Em outras pesquisas foram encontradas uma redução de forma considerável de concentrado de hemácia, saindo de 43 unidades de hemácias para apenas, 0,3 unidades de hemácias por paciente (BUTLER *et al.*, 1985; MASSICOTTE *et al.*, 2005). No presente estudo também há uma grande redução do uso de CH, com mediana de 0.

No estudo de Massicotte *et al.* (2007) foi demonstrado que quando era usado o recuperador celular nos transplantes, havia sangue recuperado em 65% dos casos e a média de volume recuperado foi 338ml. Resultado semelhante ao encontrado no presente estudo que teve uma média de 329ml de volume recuperado na RIOS. Sankarankutty *et al* (2006) demonstraram que quando a RIOS era utilizada durante o transplante hepático, mais de 50% do sangue perdido era recuperado e infundido, contribuindo assim, com a redução de transfusão alogênica.

Os exames pré-transplantes são semelhantes ao encontrado no presente estudo, no grupo onde houve um maior sangramento (≥ 200 ml), Hb 10,8 vs 10,6; plaquetas 95.000 vs 70.200; INR 1.8 vs 1.6; MELD 17 vs 22. Vale ressaltar que em relação ao valor do MELD, ambos os estudos obtiveram um valor semelhante de uso de concentrado de hemácia 0,4 vs 0,0, mesmo demonstrando um grupo ser menos grave que o outro. Esse resultado refletiu em uma economia de aproximadamente um CH por paciente, portanto corrobora com o estudo em partes, pois dos transplantes que houve a participação da RIOS, obtivemos recuperação em 93%, no entanto a mediana de volume recuperado equivale a uma economia de aproximadamente 2 CH.

Uma unidade de CH com aproximadamente 300 ml, contém um hematócrito de 70%, com o uso da RIOS, segundo o estudo, obtiveram uma média de Hb final de 9,4 dg/l. ao fazer o cálculo do volume que se perdeu de sangue, observaram que para atingir essa Hb final iriam precisar de 1,7 CH, portanto deveriam ter transfundido 1,7 CH, ou seja o uso do recuperador celular economizou cerca de 1,7 CH por paciente (MASSICOTTE *et al.*, 2007).

Em vários estudos foram identificadas como fator de risco para um maior sangramento a presença de trombose de veia porta, a presença de cirurgias prévias no abdômen superior, devido as aderências inflamatórias que podem desenvolver após a cirurgia, e o tempo prolongado de cirurgia (MANGUS *et al.*, 2007; STEIB *et al.*, 2011; FELTRACCO *et al.*, 2013). Porém, no presente estudo essas variáveis como desfecho final, não demonstraram um aumento significativo no sangramento, exceto a presença de trombose de veia porta, onde todos os pacientes que a apresentavam tiveram um volume de sangue acima de 200ml recuperado, demonstrando um maior risco de sangramento.

No estudo de Rana *et al.* (2013) o tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente e cirurgia abdominal prévia foram fatores importantes para o maior risco de sangramento. E o tempo de isquemia fria mais prolongado, se deu nos pacientes que haviam realizado cirurgias prévias abdominais anteriores ao transplante. No presente estudo o tempo de isquemia fria demonstrou uma significância na análise univariada.

Roullet *et al.* (2011), encontrou no seu estudo que nem o escore MELD, nem cirurgia prévia, nem nível de hemoglobina foram fatores de risco para sangramento ou necessidade de transfusão. Nossos resultados já demonstram que para o escore MELD e valores de hemoglobina houve significância em relação ao sangramento, somente na análise univariada.

O aumento da transfusão sanguínea no transplante hepático está muito associado a gravidade da doença hepática (PETROWSKY *et al.*, 2013). No entanto, no estudo de Massicotte *et al.* (2009), ele observou que o aumento dos valores do MELD não demonstrou diferenças significativas nas taxas de transfusão. Observou-se a necessidade de uma média de 1,3 unidades de hemácias em paciente com um MELD de aproximadamente de 22. Os resultados do nosso estudo não demonstram o escore MELD como desfecho para um maior risco de sangramento. O estudo de Silva *et al.* (2016) demonstrou que o escore MELD teve uma correlação com o número de unidades transfundidas de hemácias.

O escore MELD, indiretamente, se correlaciona com o nível de capacidade de hemostasia do paciente em controlar um dano vascular. Além da presente pesquisa, outros estudos mostram a correlação do MELD com a transfusão de hemácias (OZIER *et al.*, 2003; MANGUS *et al.*, 2007).

No estudo de Cywinski *et al.* (2014), foi encontrado como dado significativo para um maior risco de sangramento o escore MELD, a bilirrubina, a creatinina, o INR e o número de plaquetas, Além disso demonstrou que nos pacientes politransfundidos durante o transplante havia uma maior mortalidade pós-operatória, corroborando em partes com nosso estudo, onde o MELD foi relevante para risco de sangramento na análise univariada, a creatinina como fator de risco de sangramento no desfecho, no entanto não houve nenhuma relação com o número de plaquetas.

Nesse mesmo estudo, Cywinski e colaboradores previram que cada aumento de uma unidade de creatinina resulta em um aumento de 9% no número previsto de unidades de hemácias mais necessidade do uso do cell saver.

Para Chicanada (2014), o risco de sangramento durante o transplante pode variar de centro para centro, dependendo de vários fatores, desde condições pré-operatórias do receptor a eventos intraoperatórios imprevistos. As condições clínicas do receptor, a técnica preferida do cirurgião, o tempo de duração da cirurgia, a duração da fase anepática e o tempo para a função do enxerto, podem alterar a coagulopatia intraoperatória substancialmente e predispor a sangramentos extensos. A redução do tempo da fase anepática, do tempo de isquemia frio e do tempo cirúrgico total contribuíram significativamente para a redução das necessidades de perda e transfusão de sangue. O nosso estudo demonstra que a redução do tempo de isquemia fria é um resultado relevante para a redução do risco de sangramento somente na análise univariada.

No estudo de Santis *et al.* (2014), a concentração de hemoglobina (Hb menor que 10) o INR (maior que 1,5) e o tempo total de isquemia do enxerto (maior que 555 minutos) foram variáveis pré-operatórias associadas às necessidades de sangue durante o transplante e nos dias subsequentes. Na análise univariada do presente estudo, os valores de Hb, INR e o tempo de isquemia fria, podem estar associados a um maior risco de sangramento.

Em muitos estudos, foi demonstrado que a concentração de Hb prediz requisitos de transfusão (WANG *et al.*, 2010). No estudo de Araújo *et al.* (2010), a contagem de plaquetas foi removida de um modelo preditivo na regressão multivariada, mas o tempo de protombina foi incluído como uma variável preditiva para sangramento, juntamente com Hb, idade e patologia. No presente estudo a plaqueta não foi uma variável significativa.

Em geral, as previsões de sangramento baseiam-se na gravidade da doença hepática, no estado clínico do paciente, na qualidade do enxerto, na função de coagulação pré-operatória e na experiência da equipe cirúrgica (BOER *et al.*, 2005)

No entanto, muitos estudos mostram resultados discordantes e sem nenhuma conclusão definida em relação aos pacientes que possuem um perfil que possamos prever uma necessidade de transfusão (MASSICOTTE, 2004). Segundo alguns relatos, como não se pode prever com precisão quais pacientes irão sangrar, deveria ser instituído em todos os

transplantes o uso do recuperador celular (FELTRACCO *et al.*, 2013). Isso não condiz com os achados do presente estudo, pois é possível prever alguns fatores que podem influenciar ou não o sangramento.

Para Feltracco (2013), o implante do enxerto de baixa qualidade de muitos fígados, o aumento progressivo do escore MELD e as manobras das equipes cirúrgicas podem ser relevantes no que diz respeito ao aumento da quantidade de transfusões.

Alguns autores debateram a capacidade de encontrar variáveis preditivas de maior risco de sangramento, no entanto esses modelos são difíceis de criar (ROULLET *et al.*, 2011). Um desses modelos é o índice de risco McKlusky para transfusão maciça, composto por sete variáveis: idade > 40 anos, concentração de Hb <100g/L, INR >2,0, contagem de plaquetas <70 × 10⁹, creatinina (>100 µmol/L para mulheres, >120 µmol/L para homens) e albumina <24 g/L; bem como retransplante (MCCLUSKEY *et al.*, 2006). Algumas dessas variáveis são citadas em nosso estudo como preditores para sangramento, como o MELD e a creatinina

Silva *et al.* (2016) relata que as transfusões podem ter um impacto deletério, pois não contribuem com um bom desfecho para o paciente e o enxerto. Em uma análise de seis estudos europeus, foi estimado o custo de 2 concentrados de hemácias em cerca de 877,69 euros (ABRAHAM; SUN, 2012). Além disso, o estudo de Gun *et al.* (2017), demonstra que o uso da RIOS só é rentável quando há uma perda sanguínea maior que 614 ml.

Na província de Quebec, uma unidade de CH custa aproximadamente C \$ 500. Portanto, uma média de C \$ 1000 era gasto para cada transplante. Se olharmos para o custo da RIOS, o custo do profissional que realizou o procedimento foi de C \$ 125 por caso, com C \$ 175 para equipamento (tubo de sucção, \$ 30; reservatório, \$ 53 para todos os casos; e lavagem: \$ 92 (\$ 142 para 65% dos casos) e empresa (Ryan Medical) que nos forneceu o dispositivo CS). O *Cell saver* economizou cerca de C \$ 700 para cada transplante (MASSICOTTE *et al.*, 2007).

Em um estudo de 2328 pacientes cirúrgicos, sugeriu-se que o uso do recuperador celular poderá ser significamente mais barato do que o sangue alogênico (WATERS *et al.*, 2007). Phillips *et al.* (2006) encontrou resultados semelhantes em um estudo prospectivo com 660 pacientes adultos transplantados de fígado. Nossos resultados não demonstram isso, já

que para que seja rentável o uso da RIOS é necessário que se recupere, aproximadamente, o que equivale a 2,6 de CH.

Atualmente, o uso da RIOS é uma prática comum durante o transplante hepático, no entanto, deve ser usado quando se espera uma perda de sangue considerável, pois é um método complementar que pode substituir o sangue perdido em proporção ao volume do sangramento. Porém, quando comparado ao custo da produção de uma unidade de concentrado de hemácias, torna-se rentável quando o volume recuperado equivale a aproximadamente duas unidades de concentrado de hemácias (FELTRACCO *et al.*, 2013). Esse estudo corrobora com os dados encontrados em nosso estudo e vale ressaltar que nas cirurgias onde houve um volume recuperado ≥ 200 ml, a mediana de volume recuperado foi 417ml, ou seja, equivalente a dois concentrados de hemácias.

No entanto, não se pode pensar somente nos custos financeiros, pois sabe-se que a transfusão alogênica tem efeitos negativos imediatos ou tardios, além do que é um recurso limitado, pois depende de doações voluntárias (PINTO *et al.*, 2019).

Ainda não está bem esclarecida a relação custo-efetividade do uso da RIOS no transplante e seu impacto econômico varia de acordo com as taxas e práticas de transfusão em diferentes instituições (MASSICOTTE *et al.*, 2007). Para Donohue; Mallett, (2015) para que seja financeiramente viável o uso do recuperador celular, espera-se uma transfusão de pelo menos 2 unidades de hemácias por cirurgia.

A cirurgia oncológica ainda é considerada uma contraindicação relativa em relação ao uso do recuperador celular (CLELAND *et al.*, 2016). A primeira vez que foram encontradas células neoplásicas em uma amostra da RIOS foi em 1975. Desde então, vários relatos de células neoplásicas encontradas em amostras de sangue coletadas pelo sistema de autotransfusão contribuíram para aumentar a desconfiança em relação à segurança do uso desses dispositivos em pacientes com câncer (LYON *et al.*, 2015).

Araújo *et al.* (2016) sugerem em seu estudo que o uso da recuperação intra-operatória de sangue nos transplantes de fígado não teve impacto nenhum na recorrência do HCC, corroborando com os achados da nossa pesquisa. Ele relata que foram utilizados os filtros de leucócitos, capazes de reter, consideravelmente, as células oncológicas. Os autores sugerem que a RIOS seja usada como opção para evitar transfusão alogênica.

Akbulut *et al.* (2013), realizaram um estudo com 83 pacientes com hepatocarcinoma, onde foram divididos em dois grupos, com RIOS (n=24) sem RIOS (n=59). No grupo com RIOS, houve a recorrência do HCC em 29,2% e o tempo médio foi de aproximadamente, 15 meses. Já no grupo sem RIOS houve recorrência em 25,4% e o tempo médio foi de, aproximadamente, 13 meses. Não houve diferença significativa entre os grupos na taxa de recorrência e tempo, vale ressaltar que nesse estudo não houve a utilização de filtro de leucócitos. Em nosso estudo também foi demonstrado que não há relação de transfusão do sangue recuperado com a recorrência da doença, no entanto utilizamos filtros em todos os pacientes com hepatocarcinoma

Em outra pesquisa, Han e colaboradores (HAN, *et al.*, 2016), demonstraram que foram utilizados, aproximadamente, 1200 ml de sangue recuperado na RIOS e transfundido com o uso do filtro de leucócitos e não foi encontrado impacto de recorrência comparado aos pacientes que não foram transfundidos. Isso demonstra que os pacientes submetidos ao transplante podem usar o recuperador celular e evitar a transfusão de hemácias e suas complicações.

O uso do filtro de leucócitos começou a ser utilizado na década de 90, no intuito de garantir mais segurança ao uso da RIOS (EDELMAN *et al.*, 1996). A eficácia do uso do filtro foi demonstrada em estudos *in vitro e in vivo*, sendo considerado seguro em pacientes com hepatocarcinoma não rompido durante o transplante (CLELAND *et al.*, 2016).

O estudo mais abrangente dos sistemas de autotransfusão na cirurgia oncológica foi conduzido como uma metanálise de 10 estudos publicados de 2326 pacientes com câncer de próstata, fígado, colo do útero e gastrointestinal (WATERS *et al.*, 2012). Os resultados demonstraram que o sistema de autotransfusão não constituiu um risco em termos de recorrência do tumor e metástase, sendo utilizado o filtro de leucócitos. No entanto, foi demonstrado em muitos estudos que 91% a 100% das células tumorais que passam pelo filtro do sistema da RIOS atingem a bolsa de reinfusão, portanto, o filtro deve ser integrado aos sistemas de autotransfusão (GWAK *et al* 2005; LIANG *et al* 2008; ASHWORTH A; KLEIN, 2010; GORIN *et al* 2012).

A recorrência do HCC após o transplante hepático ainda é objeto de muita controvérsia, devido a estudos conflitantes. A transfusão sanguínea alogênica, apesar de ter

seus efeitos imunossupressores, parecem não influenciar na taxa de sobrevida livre do câncer em pacientes com HCC após o transplante (DIONIGI *et al.*, 2009).

Foltys *et al.* (2011), relatam em sua pesquisa que o uso do recuperador celular no transplante hepático não modifica o risco de recorrência do HCC, corroborando com os nossos achados.

Nesta nova era do controle do sangue dos pacientes, onde vários métodos de redução da dependência de sangue alogênico estão se tornando comuns, o uso do recuperador celular continua sendo uma estratégia valiosa para a conservação intraoperatória do sangue. Estudos futuros serão necessários para melhor determinar como e quando o resgate celular deve ser utilizado juntamente com medidas mais recentes de conservação de sangue (SIKORSKI, *et al.*, 2017).

O conhecimento de que a perda de sangue perioperatória e as transfusões de sangue têm um impacto negativo no resultado pós-operatório do transplante hepático, levou a enfatizar a necessidade de uma reavaliação crítica das políticas tradicionais de transfusão alogênica e uma reavaliação do uso do recuperador celular como parte de uma estratégia de conservação do sangue (CHIDANANDA, 2014).

Além do impacto que as transfusões alogênicas podem trazer sobre o paciente, como riscos transfusionais, aumento dos custos diretos e indiretos de internação hospitalar, a alta demanda de hemocomponentes, apresenta-se como um grande desafio aos estoques dos bancos de sangue. Assim, o conhecimento sobre os possíveis fatores preditores ao risco de sangramento e o impacto do uso da RIOS permitiria melhor preparação dos estoques de componentes, adequação logística do banco de sangue e uso racional da terapia transfusional (SILVA *et al.* 2016).

6. CONCLUSÕES

Não há necessidade do uso do recuperador celular em todos os transplantes hepáticos.

Em 237(73%) transplantes houve a participação da recuperação intraoperatória de sangue, onde 91 (38%) realizou transfusão de hemácia com mediana de 0.

Em 90 transplantes não foi utilizado o serviço de recuperação intraoperatória de sangue, no entanto, em 19 (20%) transplantes houve transfusões de hemácia com uma mediana de 0.

As variáveis que determinaram um risco maior de sangramento como desfecho final foram os valores da creatinina e a presença de trombose de veia porta. Vale ressaltar, que apesar dos pacientes com presença de trombose de veia porta, não terem participado na análise multivariada, mostrou-se uma característica relevante, pois todos pacientes que a apresentavam, tiveram um sangramento maior esperado e um maior volume de sangue recuperado.

O custo da RIOS equivale a aproximadamente 2,6 o valor do concentrado de hemácia. No grupo onde houve um maior volume de sangue recuperado se obteve um volume de aproximadamente 2 CH.

Não encontramos evidências significativas do uso da RIOS associada a recorrência do hepatocarcinoma.

Encontrou-se como limitações do estudo a ausência dos dados do hospital São Carlos e um estudo mais detalhado da recorrência do HCC associado a transfusão e ao uso da RIOS, pois a recorrência da doença pode ter acontecido em um outro período que não coincidiu com o do estudo. Portanto, outras pesquisas são necessárias para uma melhor avaliação associado a recorrência do HCC.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, I., SUN, D. O custo da transfusão de sangue na Europa Ocidental, estimado em seis estudos. **Transfusão**. 2012.

ASHWORTH A; KLEIN A. A. Salvamento celular como parte de uma estratégia de conservação de sangue em anestesia. *Ir. J Anaesth*. 2010; 105 : 401–416.

AKBULUT, S., et al. Effect of autotransfusion system on tumor recurrence and survival in hepatocellular carcinoma patients. **World Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 19, n. 10, p.1625-1631, mar. 2013. Baishideng Publishing Group Inc.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i10.1625>.

ALVES, V. A. F.; MELLO, E. S. Fígado e vias biliares. In. BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.

ARAÚJO, T., et al. Predictive variables affecting transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. In: **Transplantation proceedings**. Elsevier, 2010. p. 1758-1759.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). Disponível em: <<http://www.abto.org.br>> Acesso em 12 de dezembro de 2018.

BACCHELLA, T.; MACHADO, M. C. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. **Transplant. Proc.** 2004; 36(4):929-30.

BARRIE, J. A.; GRANT, A. R.; DONALD, P. M. Role of resident liver cells in the pathogenesis of schistosomiasis. **Trends Parasitol.** 28: 572-579. 2012.

BISMUTH, H.; MAJNO, P. E.; ADAM, R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Semin Liver Dis**, v. 19, n. 3, p. 311-22, 1999. ISSN 0272-8087. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10518310>> Acesso em 12 de dezembro de 2018.

BLACHIER, M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. **Journal of hepatology**, 2013, 58.3: 593-608.

BOER, M. T. de, et al. Minimizando a perda de sangue no transplante de fígado: progresso através de pesquisa e evolução das técnicas. **Dig Surg.** 2005; p. 265-275.

BOGOSSIAN, L.; BOGOSSIAN, A. T. Autotransfusão de pré-coleta imediata. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.259-263, ago. 2008. Fap UNIFESP.

BOIN, I., et al. Serological profile of pretransplantation liver patients. In: **Transplantation proceedings**. Elsevier, 2010. p. 491-493.

BUTLER, P., et al. Transfusão de sangue em transplante de fígado. **Transfusão**. 1985.

CACCIARELLI, T. V., et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. **Archives of Surgery**, 1999, 134.1: 25-29.

CARLESS, P. A. et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.18-25, 18 out. 2006.

- CARVALHO, J. R. et al. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática - Brasil, 2008. **Epidemiol. Serv. Saúde** [online]. 2014, vol.23, n.4, pp.691-700. ISSN 2237-9622. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000400011>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018.
- CATLING, S. et al. Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intra-operative cell salvage blood. **Anaesthesia**, v. 63, n. 12, p. 1332-8, Dec 2008. ISSN 1365-2044. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032302>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018.
- CHANG, C.H., et al. Precisão do escore pediátrico de doença hepática em estágio terminal na estimativa da mortalidade pré-transplante entre candidatos a transplante hepático pediátrico. **JAMA Pediatr.** 2018.
- CHIDANANDA, S. M. Práticas de transfusão de sangue no transplante de fígado. **Indian J Anaesth.** 2014.
- CLELAND, S. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. **World J Transplant**, v. 6, n. 2, p. 291-305, Jun 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27358774>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018.
- COÊLHO, G. R. et al. Single-center transfusion rate for 555 consecutive liver transplantations: impact of two eras. **Transplant Proc**, v. 45, n. 9, p. 3305-9, Nov. 2013. ISSN 1873-2623.
- CYWINSKI, J.B et al. Previsão dos requisitos de transfusão intraoperatória durante o transplante ortotópico de fígado e a influência na sobrevida do paciente no pós operatório. **Anesth Analg.** Fevereiro de 2014; 118 (2): 428-37. doi: 10.1213 / ANE.0b013e3182a76f19.
- DA SILVA, E. L. et al. Perfil transfusional dos cem primeiros pacientes submetidos a transplante hepático em Fortaleza. **Rev. SOBECC**, 2016, 132-139.
- DARWISH, A. **Liver transplant in Jehovah's Witnesses patients.** Current Opinion in Organ Transplantation. Jun. 2011. p. 326-30.
- DAVID, A. I., et al. Liver transplant outcome: a comparison between high and low MELD score recipients. **Einstein (São Paulo)**, 2012, 10.1: 57-61.
- DE FEO, P.; LUCIDI, P. Liver protein synthesis in physiology and in disease states. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, 2002, 5.1: 47-50.

DE MELO, P.S. V., et al. Orthotopic liver transplantation without venovenous bypass using the conventional and piggyback techniques. In: **Transplantation proceedings**. Elsevier, 2011. p. 1327-1333.

DE SANTIS, G. C., et al. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. **Transfusion and Apheresis Science**, 2014, 50.1: 99-105.

DELIS, S. G. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) score, as a prognostic factor for post-operative morbidity and mortality in cirrhotic patients, undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **HPB (Oxford)**, v. 11, n. 4, p. 351-7, Jun. 2009. ISSN 1365-182X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19718364>> Acesso em 12 de dezembro de 2018.

DEVI, A. S., et al. Clonagem, expressão, purificação, cristalização e análise preliminar de difração de raios-X da região de ligação do colágeno de RspB de *Erysipelothrix rhusiopathiae*. **Acta Crystallogr Seita F Struct Biol Cryst Commun**. 2010; p. 156-159.

DIONIGI, G., et al. Effect of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in hepatic surgery for cancer. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, 2009, 15.32: 3976.

DONOHUE, C. I., MALLETT S. V. Reduzindo os requisitos de transfusão no transplante de fígado. **World Transplant J**. 2015, p. 165–182.

EDELMAN, M. J., et al. O potencial para reintrodução de células tumorais durante a recuperação sanguínea intraoperatória: redução de risco com o uso do filtro de depleção de leucócitos RC-400. **Urologia**. 1996; p. 179-181.

European Association for the Study of Liver, 2013, The Burden of Liver Disease: A review of epidemiological data. Disponível em: <http://www.easl.eu>

FASBENDER, F.; WIDERA, A.; HENGSTLER, J. G.; WATZL, C. Natural Killer Cells and Liver Fibrosis. **Front Immunol**, v. 7, p. 19, 2016. ISSN 1664-3224. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858722>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018.

FELTRACCO, P., et al. Perda de sangue, preditores de sangramento, prática de transfusão e estratégias de recuperação de células sanguíneas durante o transplante de fígado. **Mundo J Hepatol**. 2013; 5: 1–15.

FEO P; LUCIDI P. Liver protein synthesis in physiology and in disease states. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2002; 5:47-50

FOLTYS, D., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma—is there a risk of recurrence caused by intraoperative blood salvage autotransfusion?. **European Surgical Research**, 2011, 47.3: 182-187.

FOX, A. N.; BROWN, R. S. Is the Patient a Candidate for Liver Transplantation? **Clinics In Liver Disease**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.435-448, maio 2012.

FREITAS, A. C. T.; ITIKAWA, W. M. O impacto do MELD no transplante de fígado em um centro no Brasil. **Arq. Gastroenterol.** 2010; 47(3):233-237.

GOLDBERG, D. et al. Increasing disparity in waitlist mortality rates with increased model for end-stage liver disease scores for candidates with hepatocellular carcinoma versus candidates without hepatocellular carcinoma. **Liver Transpl**, v. 18, n. 4, p. 434-43, Apr 2012. ISSN 1527-6473. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271656>> Acesso em 12 de dezembro de 2018.

GORIN M.A., et al. Resultados oncológicos após prostatectomia radical com recuperação celular intraoperatória. **Mundo J Urol.** 2012; 30 : 379–383

GRAVITZ, L. Introdução: uma crise de saúde pública em chamadas. **Natureza.** 2011; 474: S2-S4.

GROGAN, T. A. Liver transplantation: issues and nursing care requirements. **Critical Care Nursing Clinics**, 2011, 23.3: 443-456.

GUM, J. L., et al. Grupo Internacional de Estudo da Coluna. Protetor de células para cirurgia de deformidade da coluna vertebral adulta reduz custos. **Spine Deform.** 2017.

HACKL, C., et al. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. **World J Gastroenterol**, v. 22, n. 9, p. 2725-35, Mar 7 2016. ISSN 2219-2840 (Electronic)1007-9327 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973411>>. Acesso em 12 de dezembro de 2018.

HAN, S., et al. Safety of the use of blood salvage and autotransfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Annals of surgery**, 2016, 264.2: 339-343.

HANAFIAH, M. K, et al. Epidemiologia global da infecção pelo vírus da hepatite C: novas estimativas de anticorpos específicos à idade para soroprevalência do HCV. **Hepatology.** 2013; p. 1333-1342.

HARRIS, P. A., et al. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of biomedical informatics**, 2009, 42.2: 377-381.

HERNANDEZ-GEA, V.; FRIEDMAN, S. L. Pathogenesis of liver fibrosis. **Annu Rev Pathol**, v. 6, p. 425-56, 2011. ISSN 1553-4014. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073339> >. Acesso em 12 de dezembro de 2018.

IIDA, V. H. et al. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.29-36, fev. 2005. Fap UNIFESP.

IWATSUKI, S., et al. Experience in 1,000 Liver Transplants Under Cyclosporine-Steroid Therapy: A Survival Report. **Transplantation proceedings**. 1988; 20(1 Suppl 1):498-504.
 KAMATH, P. S., et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, 2001, 33.2: 464-470.

KWONG, A. J., et al. Outcomes for liver transplant candidates listed with low model for end-stage liver disease score. **Liver Transpl**, v. 21, n. 11, p. 1403-9, Nov. 2015. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26289624> >. Acesso em 15 de dezembro de 2018.

LEFTON, H. B.; ROSA, A.; COHEN, M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. **Med Clin North Am**, v. 93, n. 4, p. 787-99, vii, Jul. 2009. ISSN 1557-9859. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19577114>>. Acesso em 15 de dezembro de 2018.

LEUNG, L. L. K. **Coagulation disorders**. Stanford: Acp Medicine, 2010. 12 p.

LIANG, T. B. et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. **Transplantation**, v. 85, n. 6, p. 863-9, Mar 2008. ISSN 0041-1337. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360269> > Acesso em 15 de dezembro de 2018.

LISMAN, T.; PORTE, R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. **Blood**, v. 116, n. 6, p. 878-85, Aug 2010a. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400681> >.

LIU, Z., et al. Tacrolimus-based versus cyclosporine-based immunosuppression in hepatitis C virus-infected patients after liver transplantation: a meta-analysis and systematic review. **PloS one**, 2014, 9.9: e107057.

LOPES-JUNIOR, A. G.; BELEBECHA, V.; JACOB, C. E. Hepatectomy: a critical analysis on expansion of the indications. **Arq Bras Cir Dig**, v. 27, n. 1, p. 47-52, 2014 Jan-Mar 2014.

ISSN 2317-6326. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676299>> Acesso em 15 de dezembro de 2018.

LYON, T. D., et al. Resultados a curto prazo da transfusão intra-operatória de proteção de células durante nefrectomia parcial aberta. **Urologia**. 2015.

MANGUS, R. S., et al. Preditores do uso de hemoderivados no transplante hepático ortotópico utilizando a técnica de hepatectomia em piggyback. **Transplant Proc.** 2007; 39: 3207-3213.

MASSICOTTE, L. et al. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. **Can J Anaesth**, v. 52, n. 2, p. 148-55, Feb 2005. ISSN 0832-610X.

MASSICOTTE, L., et al. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. **HPB**, 2007, 9.1: 52-57.

MASSICOTTE, L., et al. MELD e requerimentos de hemoderivados durante o transplante hepático: sem vínculo. **Transplantação**. 2009; p. 1689-1694.

MASSICOTTE, L., et al. Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, 2005, 52.5: 545-546.

MASSICOTTE, L., et al. Taxa de transfusão para 500 transplantes de fígado consecutivos: experiência de um centro de transplante de fígado. **Transplantação**. 2012; p. 1276–1281.

MASSICOTTE, L., et al. Transfusion predictors in liver transplant. **Anesthesia & Analgesia**, 2004, 98.5: 1245-1251.

MCCLUSKEY, S.A., et al. Derivação de um índice de risco para a previsão de transfusão maciça de sangue no transplante de fígado. **Transplante de fígado**. 2006; 12 : 1584-1593.

MEIRELLES JÚNIOR, R. F. et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 1, p. 149-52, 2015 Jan-Mar 2015. ISSN 2317-6385. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993082>> Acesso em 15 de dezembro de 2018.

MICHALOPOULOS, G. K. Advances in liver regeneration. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 8, n. 8, p. 897-907, Nov. 2014. ISSN 1747-4132. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964729>>. Acesso em 15 de dezembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, G. D. M. **Portaria Ministerial 1.160, de 29 de maio de 2006.** SAÚDE, M. D. Brasília. 1.160 2006.

NACIF, L. S., et al. Adoption of MELD score increases the number of liver transplant. ABCD. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, 2014, 27.3: 201-203.

NADER, L. A.; DE MATTOS, A. A.; BASTOS, G. A. Burden of liver disease in Brazil. **Liver Int**, v. 34, n. 6, p. 844-9, Jul 2014. ISSN 1478-3231. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24422599>>. Acesso em 20 de dezembro de 2018.

NETO, J. S., et al. Modified pediatric end-stage liver disease scoring system and pediatric liver transplantation in Brazil. **Liver Transplantation**, 2010, 16.4: 426-430.

NORTHUP, P. G. et al. Excess mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) inflation. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p. 285-91, Jan 2015. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995689>>. Acesso em 20 de dezembro de 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Hepatite C, Ficha N ° 164. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em 21 de outubro de 2019.

OZIER, Y., et al. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. **Anesthesia & Analgesia**, 2003, 97.3: 671-679.

PAES-BARBOSA, F. C.; FERREIRA, F. G.; SZUTAN, L. A. Hepatectomy preoperative planning. **Rev Col Bras Cir**, v. 37, n. 5, p. 370-5, Oct 2010. ISSN 1809-4546. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181004>>. Acesso em 20 de dezembro de 2018.

PAROLIN, M. B. et al. [Outcome of liver transplantation in patients with alcoholic liver disease]. **Arq Gastroenterol**, v. 39, n. 3, p. 147-52, 2002 Jul-Sep 2002. ISSN 0004-2803.

PETROWSKY, H. et al. A necessidade de transfusão sanguínea durante o transplante hepático é um importante fator de risco para mortalidade. **J Am Coll Surg**. 2013; 216 : 902-907. [[PubMed](#)]

PHILLIPS, S. D., et al Um estudo prospectivo que investiga a relação custo-benefício do salvamento intraoperatório de sangue durante o transplante de fígado. **Transplantation**. 2006; p. 536-540.

RANA, A., et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. **Journal of the American College of Surgeons**, 2013, 216.5: 902-907.

ROCKEY, D. C.; BELL, P. D.; HILL, J. A. Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure. **N Engl J Med**, v. 372, n. 12, p. 1138-49, Mar 2015. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785971> >. Acesso em 20 de dezembro de 2018.

ROULLET, S., et al. Risk factors for bleeding and transfusion during orthotopic liver transplantation. In: **Annales francaises d'anesthesie et de reanimation**. Elsevier Masson, 2011. p. 349-352.

RUBENS, F. D.; BOODHWANI M; LAVALEE G.; MESANA T. Perioperative red blood cell salvage. **Can J Anaesth**. 2003; 50(6 Suppl):S31-40.

SANCHEZ, P. J. C., et al. Efeitos da transfusão de sangue intraoperatória em complicações pós-operatórias e sobrevivência após transplante hepático ortotópico. **Hepatogastroenterologia**. 1998; p.1026-1033.

SANKARANKUTTY, A. K., et al. Impacto do salvamento de sangue durante o transplante de fígado na redução das necessidades de transfusão. **Acta Cir Bras**. 2006; p. 44-47.

SANTIS, G.C. et al. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. **Transfus Apher Sci** 2014; 50: 99–105. doi: 10.1016/j.transci.2013.10.006.

SCOTT, W., et al. Aumento futuro projetado no envelhecimento dos candidatos a transplante de fígado infectados pelo vírus da hepatite C: um efeito potencial do carcinoma hepatocelular. **Liver Transpl**. 2012; p. 1471-1478.

SILVA, E. L et al. Perfil transfusional em transplante hepático. **Rev. SOBECC**, São Paulo. JUL./SET. 2016; 21(3): 132-139

SIKORSKI, R.A et al. resgate autólogo de sangue na era do manejo do sangue do paciente. **Vox Sang**, 2017.112: 499-510. doi: [10.1111 / vox.12527](https://doi.org/10.1111/vox.12527)

STARZL, T. E., et al. homotransplantation of the liver in humans. **Surg. Gynecol. Obstet**. 117: 659. PubMed| CAS| Web of Science® Times Cited, 1963, 522.

STEIB, A., et al. As perdas sanguíneas intraoperatórias e as necessidades de transfusão durante o transplante hepático em adultos ainda são difíceis de prever. **Pode J Anaesth**. 2011; p. 1075-1079.

TRIPODI, A; MANNUCCI, P. M. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. **Journal Of Hepatology**, [s.l.], v. 46, n. 4, p.727-733, abr. 2007. Elsevier BV.

VANDERLIND, E. S; HEAL, J. M; BLUMBERG, N. Autologous transfusion. **British Medical Journal**, Ny, p.772-775, 30 mar. 2002.

WADA, H.; USUI, M.; SAKURAGAWA, N. Anormalidades hemostáticas e doenças do fígado. **Semin Thromb Hemost**. 2008. p. 772-778.

WADA, H.; USUI, M.; SAKURAGAWA, N.; LISMAN T.; PORTE, R. J. Hemostasia reequilibrada em pacientes com doença hepática: evidências e consequências clínicas. **Semin Thromb Hemost**. 2010. p. 878-885.

WANG, S.C., et al. A transfusão guiada por tromboelastografia diminui a transfusão sanguínea intraoperatória durante o transplante ortotópico de fígado: ensaio clínico randomizado. **Transplant Proc**. 2010; 42: 2590–2593.

WATERS, J. R., et al. Uma análise econômica dos custos associados ao desenvolvimento de um programa de recuperação de células. **Anesth Analg**. 2007; p. 869-875.

WATERS J. H, et al . Recuperação de sangue e cirurgia de câncer: uma meta-análise de estudos disponíveis. **Transfusão**. 2012; 52 : 2167-2173.

YILMAZ, M., et al. Efeito do sistema de autotransfusão na recorrência e sobrevivência de tumores em pacientes com carcinoma hepatocelular. **World J Gastroenterol**. 2013.

YOST, C. S.; MATTHAY, M. A.; GROPPER, M. A. Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation: a series of cases with analysis of the edema fluid. **Chest**, v. 119, n. 1, p. 219-23, Jan 2001. ISSN 0012-3692.

ANEXOS

UFC - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO DA
UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da necessidade do uso de rotina da Recuperação Intra-operatória de Sangue no Transplante Hepático

Pesquisador: Claudianne Maia de Farias Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64529317.7.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.973.970

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado em Ciências médico-cirúrgica e terá financiamento próprio (R\$ 169,50). A cirrose hepática é considerada o estágio final de uma série de processos patológicos hepáticos de diversas causas, como hepatites crônicas virais, alcoolismo, além daquelas de ordem metabólica, vascular e biliar. Os pacientes com doença hepática podem apresentar hemorragias, principalmente secundárias à hipertensão portal, com formação de varizes de esôfago e gastropatia hipertensiva. Como o fígado é o principal sítio da síntese da maioria dos fatores de coagulação, observam-se níveis reduzidos de vários fatores. O transplante hepático (TH) tem sido utilizado de forma crescente nos pacientes portadores de cirrose descompensada. No tratamento desses pacientes é importante evitar sangramentos intraoperatórios maciços e manter um bom padrão hematológico. A hemoterapia tem se qualificado, objetivando tornar mínimos os riscos transfusionais. Nesse contexto, a autotransfusão ou recuperação intra-operatória de sangue (RIOS) trata-se da prática transfusional de sangue provenientes do próprio receptor. Com essa técnica, o sangue perdido na cavidade cirúrgica é aspirado, filtrado, centrifugado, lavado e assim as hemácias recuperadas são reinfundidas no paciente. A necessidade da RIOS nos transplantes dos pacientes com diagnóstico de HCC ainda continua controverso, uma vez que há o risco do manejo de reinfusão de células neoplásicas.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

ESCALAS

A gravidade da doença hepática foi avaliada através da escala MELD, sem se considerar a etiologia da doença. O cálculo é realizado utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{MELD} = 3,8\ln(\text{BT}) + 11,2\ln(\text{INR}) + 9,6\ln(\text{Cr}) + 6,4$$

BT bilirrubina total

INR (Relação Normalizada Internacional do Tempo de Protrombina)

Cr Creatinina

Classificação de Child-Turcotte-Pugh da cirrose hepática

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica (mg/dL)	<2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada a grave
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento)	0-4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3

Nota: O escore de Child-Turcotte-Pugh (CTP) é calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15. A classe de CTP é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 10). Em geral, a “descompensação” indica cirrose com um escore de CTP >7 (CTP B).

	RECUPERAÇÃO INTRAOPERATÓRIO DE SANGUE	FORM.AFE 20
		REV 02
		FL 1 de 01

RELATÓRIO DE PROCEDIMENTO

Data: _____ / _____ / _____

Nome: _____ Pront: _____

Tipagem sanguínea: _____ Paciente aloimunizado? () SIM () NÃO

Nome da mãe _____

Idade: _____ Data de nascimento: _____ / _____ / _____ Sexo: _____ Peso: _____

Hospital _____ Clínica: _____

Diagnóstico/Cirurgia: _____

EQUIPE:

Cirurgião: _____ 1º Auxiliar: _____

2º Auxiliar: _____ Anestesista: _____

DADOS DO PROCEDIMENTO

Equipamento: _____ Kit: _____ Lote: _____

Início: _____:_____ Término: _____:_____ Bowl utilizado: _____ () N/A

Volume processado: _____ mL Volume recuperado: _____ mL Salina: _____ mL

Bolsas transfundidas em CEC? _____ Bolsas transfundidas pós CEC? _____

Utilizado Transamin () SIM () NÃO Dos e: _____ Outro: _____

Hb/Ht pré-procedimento(paciente): _____ Hb/Ht sangue recuperado: _____

Bolsas transfundidas (unid): () Hemácias () Plaquetas () PFC () Crioprecipitados

Observações:

Assinatura e carimbo do responsável: _____

DADOS FATURAMENTO/AIH:

Procedimento 07.02.05.013-0 - CONJUNTO P/ AUTOTRANSFUSAO

CNES HEMOCE: 2479958