

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BRUNO SALOMÉ DE MORAIS

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE
HEMOCOMPONENTES NO
PERIOPERATÓRIO DE TRANSPLANTE
HEPÁTICO E SOBREVIDA EM CINCO
ANOS

Belo Horizonte

2010

I

BRUNO SALOMÉ DE MORAIS

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE
HEMOCOMPONENTES NO PERIOPERATÓRIO DE
TRANSPLANTE HEPÁTICO E SOBREVIVA EM
CINCO ANOS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à
Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial para
a obtenção do Grau de Mestre em
Medicina

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Dias
Sanches

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

BELO HORIZONTE

2010

II

M827a Morais, Bruno Salomé de.
 Associação entre o uso de hemocomponentes no perioperatório de
transplante hepático e sobrevida em cinco anos [manuscrito]. / Bruno
Salomé de Morais. - - Belo Horizonte: 2010.

70f.

Orientador: Marcelo Dias Sanches.

Área de concentração: Resposta Inflamatória à Agressão Tecidual.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Fígado. 2. Medicamentos Hemoderivados. 3.
Sobrevida. 4. Trombelastografia. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Sanches,
Marcelo Dias. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina. III. Título.

NLM: WI 770

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO

Prof^a Dra. Elizabeth Ribeiro da Silva

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE
MEDICINA

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE
MEDICINA

Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo (Coordenador)

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Juliano Alves Figueiredo (Representante Discente)

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha esposa
Lívia, aos meus pais e minhas irmãs.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me guiar até aqui.

Aos pacientes que permitiram a realização deste estudo.

Ao professor doutor Marcelo Dias Sanches pela valiosa orientação.

Aos professores doutores Agnaldo Soares Lima e Francisco Ricardo Marques Lobo por terem aceito fazer parte da banca examinadora.

À toda equipe de transplante hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG pelo apoio; em especial à equipe de anestesiologia.

Aos amigos da equipe de anestesiologia do Hospital Lifecenter e equipe de cirurgia plástica Ticiano Cló pelo incentivo.

Ao amigo Daniel Dias Ribeiro pelas sugestões e por ter viabilizado meu estudo com dados de sua pesquisa.

Aos amigos Yerkes Pereira, Giuliano Parreira, Roberto Bessa, Fabiano Carneiro, Fabiano Araújo, Raul Moreira, Bruno Carvalho e Flávia Cabral pelas idéias e por terem sacrificado seus horários para me ajudar prontamente.

Aos meus pais pelo exemplo de amor, honestidade e dedicação.

Às minhas irmãs pela cumplicidade.

À Lívia, meu grande amor, pela compreensão, apoio incondicional e incentivo para a concretização deste sonho.

A todos aqueles que não foram citados e que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: O transplante hepático tem sido associado a grande perda volêmica e necessidade de transfusão sanguínea. A transfusão transoperatória de hemocomponentes pode contribuir para a morbi-mortalidade. Neste estudo avaliamos o impacto do uso de diferentes hemocomponentes durante toda a hospitalização na sobrevida em cinco anos após o transplante hepático e a associação entre variáveis intraoperatórias com a sobrevida no mesmo período.

Método: Diversas variáveis, incluindo transfusão de hemocomponentes, função renal pré-operatória, perfil tromboelastográfico, tempo de internação no CTI e hospitalar foram avaliados em 93 pacientes adultos submetidos a transplante de fígado no período entre 2001 e 2004 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. As curvas de sobrevida foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier. As variáveis foram categorizadas e comparadas pelo teste exato de Fisher. Todas as variáveis testadas na análise univariada com $P < 0,2$ foram incluídas na multivariada.

Resultados: A quantidade média de hemocomponentes transfundidos até a alta hospitalar foi de $8,87 \pm 9,5$ concentrados de hemácias, $3,77 \pm 8,17$ unidades de plasma fresco congelado, $10,11 \pm 15,2$ concentrados de plaquetas e $3,69 \pm 8,43$ unidades de crioprecipitado. A sobrevida em um e cinco anos foi 81,7% e 76,5%. Ao contrário da transfusão transoperatória, o acumulado transfundido de hemácias, plasma ou plaquetas até a alta hospitalar foi associado a uma menor sobrevida em cinco anos após o transplante hepático. O perfil tromboelastográfico normal ou hipercoagulável, maior tempo de

internação no CTI e hospitalar e disfunção renal pré-operatória se associaram a menor sobrevida em 5 anos. **Conclusão:** Apesar de não poder demonstrar causalidade, a análise mostra que a sobrevida em cinco anos após o transplante de fígado diminuiu com a transfusão de concentrado de hemácias, plasma ou plaquetas durante a internação hospitalar.

ABSTRACT

Background: Liver transplantation has been associated with major blood loss and need for allogenic blood product transfusions. Intraoperative red blood cell transfusion may contribute to morbidity and mortality. In this study we evaluated the impact of various blood products during whole hospitalization on five years after liver transplantation and the association between intraoperative variables with five years survival. **Methods:** Several variables, including blood product transfusions, preoperative renal function, thromboelastography, Intensive Care Unit stay and hospitalization discharge were studied in relation to outcome in 93 adult patients undergoing a liver transplantation between 2001 and 2004 at Hospital das Clínicas of Federal University of Minas Gerais. Patient survival was calculated according to the Kaplan-Meier method. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. All variables tested in the univariate analysis with a $P < 0,2$ were included in a multivariate survival analysis. **Results:** The mean number of accumulative red blood cells transfused was $8,87 \pm 9,5$, plasma $3,77 \pm 8,17$, platelets $10,11 \pm 15,2$ and cryoprecipitate $3,69 \pm 8,43$. One year and five year survival was 81,7% and 76,3% respectively. Oppositely to intraoperative period, accumulative transfusion of red blood cells, plasma and platelets during hospitalization were associated with lower five years survival after liver transplantation. The normal or hipercoagulability thromboelastography, preoperative renal dysfunction, longer Intensive Care Unit and hospitalization stay were associated to lower five

years survival. **Conclusion:** Although we cannot demonstrate causality, our analysis shows that five year survival rate following liver transplantation decreased significantly with transfusion of red blood cells, plasma or platelets during hospitalization.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|--|----|
| FIGURA 1 | Traçados do tromboelastograma | 05 |
| FIGURA 2 | Curva de sobrevida após transplante hepático | 21 |
| FIGURA 3 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de hemácias no transoperatório | 22 |
| FIGURA 4 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de hemácias até a alta hospitalar | 22 |
| FIGURA 5 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de plasma fresco congelado no transoperatório | 23 |
| FIGURA 6 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de plasma fresco congelado até a alta hospitalar | 24 |
| FIGURA 7 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de plaquetas no transoperatório | 25 |
| FIGURA 8 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de plaquetas até a alta hospitalar | 25 |
| FIGURA 9 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de crioprecipitado no transoperatório | 26 |
| FIGURA 10 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de crioprecipitado até a alta hospitalar | 26 |
| FIGURA 11 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso acumulado de hemocomponentes no transoperatório | 27 |
| FIGURA 12 | Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso acumulado de hemocomponentes até a alta hospitalar | 27 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|--|----|
| QUADRO 1 | Classificação de Child-Pugh de gravidade da cirrose hepática | 12 |
| QUADRO 2 | Cálculo do escore MELD | 12 |
| TABELA 1 | Somatório de transfusão de hemocomponentes | 16 |
| TABELA 2 | Distribuição do uso de hemocomponentes no perioperatório do transplante hepático | 20 |
| TABELA 3 | Uso de concentrado de hemácias no transplante hepático | 28 |
| TABELA 4 | Uso de plasma fresco congelado no transplante hepático | 28 |
| TABELA 5 | Uso de concentrado de plaquetas no transplante hepático | 29 |
| TABELA 6 | Uso de crioprecipitado no transplante hepático | 29 |
| TABELA 7 | Uso acumulado de hemocomponentes no transplante hepático | 30 |
| TABELA 8 | Correlação de diferentes variáveis com sobrevida após transplante hepático | 30 |
| TABELA 9 | Uso de hemocomponentes e sobrevida pós-operatória | 31 |
| TABELA 10 | Risco relativo da associação entre uso de hemocomponentes e mortalidade pós-operatória | 32 |
| TABELA 11 | Variáveis selecionadas para regressão logística | 32 |
| TABELA 12 | Médias transfusionais durante o transplante hepático | 35 |
| TABELA 13 | Percentual de sobrevida após o transplante hepático | 37 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|--|
| a | Ângulo alfa |
| ACD | Ácido cítrico, citrato de sódio, dextrose |
| ABTO | Associação Brasileira de Transplante de Órgãos |
| CH | Concentrado de hemácias |
| CP | Concentrado de plaquetas |
| CRIO | Crioprecipitado |
| CTI | Centro de Terapia Intensiva |
| DP | Desvio padrão |
| EUA | Estados Unidos da América |
| GP Ib IX-V | Glicoproteína Ib IX-V |
| Hb | Hemoglobina |
| HC | Hospital das Clínicas |
| Hct | Hematócrito |
| K | Tempo de coagulação |
| MA | Amplitude máxima |
| MELD | Model of End-Stage Liver Disease |
| MS | Ministério da Saúde |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PFC | Plasma fresco congelado |
| R | Tempo de reação |
| RNI | Razão de normatização internacional |
| ST | Sangue total |
| TEG | Tromboelastograma |
| TH | Transplante hepático |
| TP | Tempo de protrombina |
| TRALI | Injúria pulmonar aguda relacionada a transfusão. |
| TRIM | Imunomodulação relacionada à transfusão. |
| TTPa | Tempo de tromboplastina parcial ativado |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| Vs | <i>Versus</i> |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1. | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. | OBJETIVOS | 2 |
| 2.1. | Objetivo principal | 2 |
| 2.2. | Objetivos secundários | 2 |
| 3. | REVISÃO DA LITERATURA | 3 |
| 3.1. | Monitorização da coagulação na hepatopatia | 3 |
| 3.1.1. | Testes convencionais | 3 |
| 3.1.2. | Tromboelastografia | 4 |
| 3.1.2.1. | Princípios de funcionamento | 4 |
| 3.1.2.2. | Indicações | 5 |
| 3.1.2.3. | Tromboelastografia no transplante hepático | 5 |
| 3.2. | Hemotransusão no transplante hepático | 7 |
| 3.3. | Complicações relacionadas à hemotransusão | 8 |
| 4. | MÉTODO | 11 |
| 4.1. | Delineamento | 11 |
| 4.2. | Critérios de exclusão | 11 |
| 4.3. | Avaliação clínica e laboratorial dos pacientes | 11 |
| 4.4. | Coleta de dados | 12 |
| 4.5. | Análise dos dados | 14 |
| 4.6. | Abordagem estatística | 17 |
| 4.7. | Considerações éticas | 18 |
| 5. | RESULTADOS | 19 |
| 5.1. | Perfil epidemiológico | 19 |
| 5.2. | Panorama transoperatório | 19 |
| 5.3. | Panorama relacionado à mortalidade pós-operatória | 20 |
| 5.3.1. | Tempo de acompanhamento e distribuição dos óbitos | 20 |

| | | |
|--------|---|----|
| 5.3.2. | Curvas de sobrevida de acordo com a transfusão de hemocomponentes | 21 |
| 5.4. | Perfil do uso de hemocomponentes | 28 |
| 5.5. | Perfil de associação através da análise univariada e multivariada | 30 |
| 6. | DISCUSSÃO | 33 |
| 6.1. | Análise do perfil epidemiológico | 33 |
| 6.2. | Análise do panorama transoperatório | 34 |
| 6.3. | Análise do panorama relacionado à mortalidade pós-operatória | 36 |
| 6.3.1. | Análise do tempo de acompanhamento e distribuição dos óbitos | 36 |
| 6.3.2. | Análise das curvas de sobrevida de acordo com a transfusão de hemocomponentes | 38 |
| 6.4. | Discussão da análise univariada e multivariada | 40 |
| 7. | CONCLUSÕES | 45 |
| 8. | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46 |
| 9. | ANEXOS | 54 |

1 INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o único tratamento definitivo para a doença hepática terminal. O tratamento clínico interfere pouco na sobrevida destes pacientes. Quando complicações como encefalopatia, hemorragia digestiva ou uremia estão presentes, a sobrevida em cinco anos é inferior a 50% (FATTOVICH *et al.*, 1997).

Mesmo com o grande avanço e a melhoria dos resultados cirúrgicos desde a sua descrição, em 1963 por Starzl, o TH ainda apresenta grande morbidade uma vez que se trata de cirurgia complexa em pacientes com acometimento orgânico multissistêmico e com pequena reserva funcional. Dentre as principais complicações imediatas relacionadas com a cirurgia estão distúrbios de coagulação, hemorragia, disfunção renal, resposta inflamatória sistêmica, trombose arterial e venosa, não funcionamento imediato do fígado e rejeição. A maioria das complicações acontece nas primeiras semanas após o transplante. O retransplante é necessário quando ocorrem as trombooses vasculares, o não funcionamento primário do fígado ou a rejeição intratável pelas medidas convencionais.

Estudos recentes (BOER *et al.*, 2008; MASSICOTTE *et al.*, 2005a; FRASCO *et al.*, 2005; MANGUS *et al.*, 2007; MASSICOTTE *et al.*, 2008) evidenciam nítida redução no uso de hemocomponentes no TH; no entanto, a cirurgia de transplante hepático continua associada a sangramento importante em 20% dos casos (MASSICOTE *et al.*, 2004).

Diversos autores (CACCIARELLI *et al.*, 1999; RAMOS *et al.*, 2003; MASSICOTTE *et al.*, 2005b; HENDRIKS *et al.*, 2005) correlacionaram o uso de hemocomponentes no transoperatório com diminuição da sobrevida em um ano após o TH. Faltam, porém, estudos que avaliem o impacto do total de hemocomponentes recebidos durante a hospitalização na sobrevida após o TH.

Neste estudo avaliou-se a associação da hemotransfusão desde a operação até a alta hospitalar com a sobrevida de pacientes submetidos ao TH.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Avaliação da associação entre o uso perioperatório de hemocomponentes e a sobrevida em até cinco anos de pacientes adultos submetidos ao TH.

2.2 Objetivos secundários

Avaliação da associação da sobrevida em até cinco anos de pacientes adultos submetidos ao TH com as seguintes variáveis:

- Idade do receptor.
- Gênero do receptor.
- Diagnóstico etiológico da hepatopatia.
- *Model of End Stage Liver Disease* (MELD).
- Tromboelastograma (TEG) pré-operatório.
- Disfunção renal pré-operatória.
- Tempo de operação.
- Tempo de internação no centro de terapia intensiva (CTI).
- Tempo de internação hospitalar.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Monitorização da coagulação na hepatopatia

3.1.1 Testes convencionais

Conhecer o equilíbrio hemostático do paciente com insuficiência hepática durante o TH é extremamente complexo.

O tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), exames laboratoriais capazes de avaliar a atividade dos fatores pró-coagulantes, se alteram quando os níveis desses fatores estiverem próximos a 30,0% do normal (AMITRANO *et al.*, 2002), indicando baixa sensibilidade destes testes na insuficiência hepática. As dosagens desses fatores isolados trazem poucas informações adicionais (KOZEK-LANGENECKER, 2007).

Os testes usuais para a avaliação da hemostasia são realizados em plasma citratado pobre em plaquetas e à temperatura de 37°C. Por tais motivos, não são capazes de avaliar as interações das hemácias e plaquetas com os fatores de coagulação, o equilíbrio entre os fatores pró e anticoagulantes, as disfunções do fibrinogênio e das plaquetas e a interferência da temperatura corporal na hemostasia (KOZEK-LANGENECKER, 2007).

A monitorização da coagulação durante o TH é de fundamental importância para o sucesso do procedimento uma vez que o sangramento excessivo pode comprometer o resultado do transplante. Devido à complexidade das alterações hemostáticas presentes na insuficiência hepática e no TH, os testes convencionais da coagulação não são capazes de avaliar a hemostasia com precisão (OZIER *et al.*, 2001).

Alguns autores (MASSICOTTE *et al.*, 2008; TRIPODI *et al.*, 2007; CALDWELL *et al.*, 2006) demonstraram discrepância entre os testes de coagulação habitual e sangramento em cirróticos submetidos ao TH.

3.1.2 Tromboelastografia

3.1.2.1 Princípios de funcionamento

O TEG, método laboratorial originalmente descrito por Hellmut Hartert em 1948, permite uma avaliação global do processo de iniciação, formação, estabilização e lise do coágulo, documentando a interação das plaquetas e outras células sanguíneas com as proteínas da coagulação. Por esse motivo a tromboelastografia vem sendo cada vez mais empregada não só para estudos diagnósticos, mas também para monitorização do uso de agentes terapêuticos e hemocomponentes. As alterações viscoelásticas que ocorrem durante a coagulação são registradas, fornecendo uma representação gráfica da formação e subsequente lise do coágulo. O sangue é incubado a 37°C em uma cuveta aquecida, sendo que dentro dela é suspenso um pino conectado a um sistema de detecção. A cuveta e o pino sofrem um movimento de oscilação relativa entre eles de 4°45'. Sangue total citratado ou plasma são colocados na cuveta e, à medida que o coágulo se forma, as fibras de fibrina ligam as paredes da cuveta ao pino. Desse modo, os movimentos de rotação da cuveta são transmitidos para o pino e um gráfico é gerado.

O gráfico fornece as seguintes informações:

- Tempo de reação (R): parâmetro lido no momento em que se tem amplitude de 2 mm.
- Tempo de coagulação (K): parâmetro lido no momento em que se tem amplitude de 20 mm.
- Amplitude máxima (AM): ponto no qual se tem a maior amplitude no gráfico.
- Ângulo alfa (a): ângulo formado entre o R e o início da curvatura do gráfico.
- Lise de 30 minutos: avalia a presença de fibrinólise, pelo fechamento da curva no gráfico, 30 minutos depois de atingida a amplitude máxima.

Ao término de cada corrida tromboelastográfica o computador calcula o índice do TEG. Derivado de todos os parâmetros medidos, o índice auxilia a classificar o TEG como normal (entre -2 e +2), hipocoagulável (< -2) e hipercoagulável (>+2).

Exemplos de traçados gerados em diferentes estados patológicos são mostrados na FIG. 1.

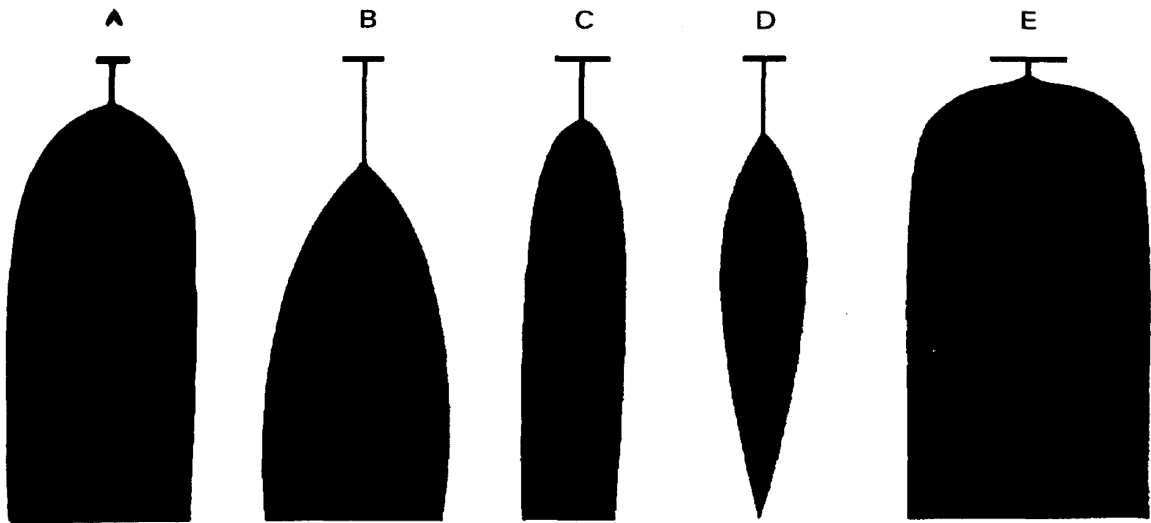


FIGURA 1 - Traçados do tromboelastograma

A – traçado normal, B – hemofilia, C – trombocitopenia, D – fibrinólise, E – hipercoagulabilidade

Fonte: MALLETT e COX, 2002

3.1.2.2 Indicações

Por se tratar de exame realizado ao lado do paciente e com resultados rápidos, capazes de mostrar a interação entre todos os componentes da coagulação e ainda refletir melhor as condições do paciente como temperatura, equilíbrio ácido-base e iônico, o TEG vem ganhando popularidade em diversas situações além do TH, dentre elas as cirurgias cardíacas (ANDERSON *et al.*, 2006; SPALDING *et al.*, 2007; AVIDAN *et al.*, 2004), neurocirurgia (ABRAHAMS *et al.*, 2002), cirurgias obstétricas (SHARMA *et al.*, 1997), cirurgias de urgência (RUGERI *et al.*, 2007) e monitorização de agentes farmacológicos (COPELL *et al.*, 2006; DI *et al.*, 2005).

3.1.2.3 Tromboelastografia no transplante hepático

Uma das primeiras aplicações clínicas do TEG foi no manejo hemostático do TH (KANG *et al.*, 1985). Apesar dos benefícios deste exame estarem bem

estabelecidos (COAKLEY *et al.*, HOFER *et al.*, 2006; KANG, 1993), apenas um terço de todos os programas de TH nos Estados Unidos da América (EUA) utilizam os métodos de monitorização viscoelásticos (MCKENZIE *et al.*, 2003).

O uso do TEG em TH está associado à racionalização do uso de hemocomponentes (LUDDINGTON, 2005; MARCEL *et al.*, 1996), propiciando menores custos e menor exposição aos riscos associados às hemotransfusões. Além disso, possibilita o diagnóstico e a monitorização do tratamento da fibrinólise (AVIDAM *et al.*, 2001; RAMSAY *et al.*, 2004; MARCEL *et al.*, 1996). A utilização do TEG no transoperatório evita, ainda, a administração empírica de antifibrinolíticos, prática associada a maior incidência de trombose vascular do enxerto (RAMSAY *et al.*, 2004, DALMAU *et al.*, 2001).

Após a reperfusão do enxerto é comum a liberação de heparinóides na circulação. O TEG permite o diagnóstico e tratamento com sulfato de protamina (BAULY *et al.*, 1994).

Além dos riscos de sangramento associados à cirurgia hepática, a hipercoagulabilidade e complicações trombóticas têm sido descritas no intra e pós-operatório, e podem ser adequadamente manejadas com o uso do TEG (CERUTTI *et al.*, 2004; STAHL *et al.*, 1990). Nestes pacientes a infusão contínua de baixas doses de heparina pode corrigir o traçado do TEG e teoricamente inibir o consumo dos fatores de coagulação. Estudos recentes apontam TEG com perfil hipercoagulável em doadores vivos de fígado, sugerindo risco trombótico (CERUTTI *et al.*, 2004).

Alguns estudos tentaram correlacionar os testes habituais de coagulação no pré-operatório com a perda sanguínea durante o TH, sem conseguir provar esta associação (GERLACH *et al.*, 1993; OZIER *et al.*, 1995).

Outros autores (STEIB *et al.*, 1994) associaram a alteração pré-operatória do TEG com fibrinólise transoperatória.

Apesar dos benefícios do uso do TEG no TH, nenhum estudo avaliou o seu impacto na sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante de fígado.

3.2 Hemontransusão no transplante hepático

O TH tem sido associado à grande perda sanguínea e necessidade de transfusão de hemocomponentes. Nos últimos 20 anos, houve importante redução da necessidade de transfusão, com médias de 43 concentrados de hemácias (CH) e 41 concentrados de plasma fresco congelado (PFC) por paciente (BUTLER *et al.*, 1985) para apenas 0,3 CH, sem utilização de PFC (MASSICOTTE *et al.*, 2005).

Ainda existe grande variabilidade entre os centros de transplante em relação ao uso de CH, PFC, concentrado de plaquetas (CP), crioprecipitado (CRIO), fibrinogênio, antifibrinolíticos, desmopressina, flebotomia e *cell saver* devido, mesmo em pacientes sem alterações na coagulação. Estudos demonstraram transfusão de CH variando de dois a mais de 100 CH por paciente (PLANINSIC *et al.*; LODGE *et al.*, 2005; MASSICOTTE *et al.*, 2004).

Ocasionalmente a transfusão pode chegar a 117 unidades de PFC no mesmo paciente (OZIER *et al.*, 2003). Estudos recentes mostraram que as transfusões transoperatórias, especialmente de PFC, estão associadas à diminuição de sobrevida em um ano após o TH (CACCIARELLI *et al.*, 1999; RAMOS *et al.*, 2003; MASSICOTTE *et al.*; HENDRIKS *et al.*, 2005).

A transfusão de PFC com o objetivo de corrigir os defeitos de coagulação não foi associada à diminuição de transfusão de CH durante o TH, pelo contrário; aumentou a necessidade de uso de CH e a mortalidade em um ano (MASSICOTTE *et al.*, 2004).

Atualmente não há evidências de gatilho transfusional para administração de plasma e plaquetas. Contagem de plaquetas inferior a $20.000/\text{mm}^3$ pode ser suficiente para manutenção da hemostasia. Quando necessária a transfusão, deve-se dar preferência a plaquetas preparadas por aférese, uma vez que esta é preparada com plaquetas de apenas um doador (PEREBOOM *et al.*, 2008).

A administração profilática de PFC para corrigir defeitos da coagulação ou alteração de exames laboratoriais não deve ser realizada no TH.

A recomendação mais recente da Sociedade Americana de Anestesiologia é que não existe um valor único para a concentração de hemoglobina para justificar ou determinar a transfusão; a avaliação individualizada da condição clínica do paciente deve ser o fator de decisão (ASA, 2008).

Transfusão de hemocomponentes tem custo elevado e chegou a representar 10% dos custos do TH nos EUA (SHOWSTACK *et al.*, 1999).

3.3 Complicações relacionadas à hemotransfusão

Apesar da infusão de hemocomponentes ser uma intervenção para preservar vidas, ela pode acarretar diversas complicações e afetar os resultados do transplante.

Por muito tempo a transfusão de hemocomponentes foi vista como tendo somente benefícios; porém, nos últimos 20 anos, ela começou a ser associada a diversos riscos.

Inicialmente as principais preocupações estavam focadas na transmissão de infecções. Apesar da diminuição do risco com novas técnicas diagnósticas e de triagem (BUSCH *et al.*, 2003), até 33% dos pacientes submetidos ao TH adquiriram sua doença através de transfusão de hemocomponentes (MASSICOTTE *et al.*, 2004).

Diferentes trabalhos mostraram associação entre transfusão de CH e diminuição de sobrevida após TH (BOER *et al.*, 2008, MASSICOTTE *et al.*, 2005; MOR *et al.*, 1993; CACCIARELLI *et al.*, 1999; RAMOS *et al.*, 2003). Recentemente alguns investigadores mostraram correlação negativa entre utilização transoperatória de PFC (MASSICOTTE *et al.*, 2005) e plaquetas (BOER *et al.*, 2008) com sobrevida após TH.

Estudos recentes têm demonstrado que a transfusão de sangue foi a variável independente mais associada à menor sobrevida, enquanto outras variáveis como gravidade da doença hepática, não apareceram como preditores de mortalidade (BOER *et al.*, 2008; MASSICOTTE *et al.*, 2005b; BOYD *et al.*, 2007).

Ao mesmo tempo, vêm se tornando mais conhecidos os efeitos de imunomodulação provocados pelas hemotransfusões em quase todos os pacientes. Este efeito pode aumentar o risco de infecções nosocomiais, lesão pulmonar aguda

e desenvolvimento de doenças auto-imunes em longo prazo (RAGHAVAN *et al.*, 2005).

Nos últimos anos, o conhecimento destes riscos aumentou o questionamento sobre os riscos/benefícios do uso dos hemocomponentes. Apesar disso, sua utilização continua difundida e 45% dos pacientes internados no CTI receberam algum tipo de transfusão (CORWIN *et al.*, 2004).

Uma revisão sistemática recente (MARIK *et al.*, 2008) avaliou a associação entre transfusão de hemocomponentes, morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados. Do total de 571 artigos analisados, 45 preencheram os critérios de inclusão, com total de 272.596 pacientes incluídos. As variáveis analisadas foram: mortalidade, infecção, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e lesão pulmonar aguda. Os riscos *versus* benefícios das transfusões foram classificados em: riscos superam os benefícios, risco neutro e benefícios superam os riscos. Dos 45 estudos analisados, em 42 os riscos superaram os benefícios, em dois os resultados foram neutros e os benefícios foram superiores ao risco em apenas um subgrupo de um estudo (pacientes idosos com infarto agudo do miocárdio e hematócrito inferior a 30%). Dezesete de 18 estudos mostraram que a transfusão de hemocomponentes foi fator de risco independente para óbito. Vinte e dois de 22 estudos evidenciaram que a transfusão é fator de risco independente para infecção nosocomial. Três de três estudos evidenciaram associação entre transfusão e a síndrome de disfunção múltipla de órgãos. Seis de seis estudos evidenciaram associação entre transfusão e lesão pulmonar aguda. Esta revisão sistemática mostrou que no espectro de pacientes de alto risco hospitalizados, a transfusão de hemocomponentes está associada a aumento de morbi-mortalidade.

A razão para aumento de morbi-mortalidade associada à transfusão não está bem clara. O fato tem sido atribuído à depressão do sistema imunológico, conhecido como imunomodulação relacionada à transfusão (TRIM), e às alterações nos produtos sanguíneos que podem ocorrer durante o armazenamento (VAMVAKAS *et al.*, 2007).

O efeito da TRIM em humanos foi observado inicialmente no transplante renal. O verdadeiro impacto da TRIM, assim como incidência de infecções pós-operatórias continuam sendo debatidas (VAMVAKAS *et al.*, 2007).

A alteração do sistema imune provocada pela transfusão como determinante de complicações infecciosas e mortalidade após TH foi recentemente sugerida

(BOYD *et al.*, 2007), porém são necessários mais estudos para comprovar esta hipótese.

A síndrome conhecida como lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) é um edema pulmonar agudo não cardiogênico que ocorre em até 6 horas da transfusão de hemocomponentes contendo plasma (KLEINMAN *et al.*, 2004).

TRALI foi considerada recentemente como a complicação mais grave da transfusão de hemocomponentes nos países desenvolvidos, com incidência estimada de um para 5.000 transfusões nos EUA (KLEINMAN *et al.*, 2004). Os pacientes submetidos ao TH parecem estar expostos a maior risco de TRALI devido a maior incidência de edema agudo de pulmão não cardiogênico após transfusão neste grupo (YOST *et al.*, 2001). Ativação neutrofílica é considerada a principal causa da TRALI. Diversos modelos foram propostos para explicar a patogênese da TRALI, porém as evidências sugerem que a TRALI é multifatorial com os fatores da doença do paciente predispondo sua ocorrência. No TH tem sido sugerido que a isquemia e reperfusão do enxerto atuariam como condições predisponentes (YOST *et al.*, 2001).

Do ponto de vista de transmissão de infecções, os hemocomponentes se tornaram bastante seguros. A transmissão de doenças viróticas é pouco provável, apesar do surgimento de novos vírus sempre desafiar a segurança das transfusões.

Apesar de diversos estudos demonstrarem a associação entre transfusão transoperatória de CH, PFC ou CP e diminuição de sobrevida em um ano, nenhum avaliou o efeito aditivo de todos os hemocomponentes durante o período perioperatório na sobrevida em até cinco anos.

4. MÉTODO

4.1 Delineamento

Realizou-se estudo de coorte retrospectivo com 113 pacientes portadores de hepatopatia terminal submetidos ao TH ortotópico no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de setembro de 2001 a junho de 2004.

4.2 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão do estudo:

- Recusa do paciente em assinar o termo de consentimento.
- Idade inferior a 18 anos.
- Transplante intervivos.
- Retransplante.
- Cirurgia por hepatite fulminante.
- Óbito transoperatório ou nas primeiras 24 horas do término da operação.

4.3 Avaliação clínica e laboratorial dos pacientes

No momento da internação, dados como peso, altura, gênero, etiologia da doença hepática, presença de ascite e encefalopatia foram obtidos dos pacientes, e todos estes se submeteram a exames laboratoriais (hemograma, plaquetometria, TTPa, RNI, tromboelastografia, dosagem sérica de íons, albumina, globulina, bilirrubinas total e frações, uréia e creatinina).

A avaliação teve início no pré-operatório imediato, antes do paciente receber qualquer tipo de hemocomponente e/ou drogas anti ou pró-coagulantes.

De posse desta avaliação e resultados dos exames, foram calculados o *clearance* de creatinina, MELD (QUADRO 1) e Child-Pugh (QUADRO 2).

QUADRO 1 - Classificação de Child-Pugh de gravidade da cirrose hepática

| Variáveis | 1 ponto | 2 pontos | 3 pontos |
|--|---------|--------------|----------------|
| Ascite | ausente | leve | moderada/grave |
| Encefalopatia | ausente | estagio I/II | estagio III/IV |
| Albumina (g/dl) | > 3,5 | 2,8 - 3,5 | < 2,8 |
| Bilirrubina (mg/dl) ou | < 2 | 2 - 3 | > 3 |
| Bilirrubina na cirrose biliar primária (mg/dl) | < 4 | 4 - 10 | > 10 |
| Tempo de protrombina (segundos prolongados) ou | < 4 | 4 - 6 | > 6 |
| RNI | < 1,7 | 1,7 - 2,3 | > 2,3 |

A: cinco a seis pontos; B: sete a nove pontos; C: dez a 15 pontos

Fonte: SAMONANKIS *et al.*, 2004

QUADRO 2 - Cálculo do escore MELD

$$\text{MELD} = (9,6 \times \log_e[\text{creatinina mg/dl}]) + (3,8 \times \log_e[\text{bilirrubina + mg/dl}]) + (11,2 \times \log_e[\text{RNI}]) + 6,4$$

Escore máximo = 40 (valores maiores são considerados 40)

Qualquer valor laboratorial menor que 1,0 é considerado 1,0

Valor máximo de creatinina é 4 mg/dl, valores maiores são considerados 4 mg/dl

Paciente que fez diálise duas vezes na semana anterior, creatinina=4 mg/dl

Fonte: GARG, 2005

4.4 Coleta de dados

Os dados foram coletados em dois momentos distintos: no perioperatório, através do acompanhamento do TH, entre setembro de 2001 a junho de 2004 e através da análise retrospectiva dos prontuários médicos, durante o mês de setembro de 2009.

No perioperatório os dados coletados foram:

- Peso.
- Altura.
- Idade.
- Gênero.
- Etiologia da doença hepática.
- Child-Pugh.
- MELD.
- *Clearance* de creatinina.
- Tromboelastografia inicial.
- Data da operação.
- Horário do início e término da operação.

- Transfusão de CH.
- Transfusão de PFC.
- Transfusão de CP.
- Transfusão de CRIO.

As tromboelastografias foram realizadas em duplicata, simultaneamente, empregando-se o sangue total. Foram rejeitadas aquelas nas quais a diferença entre os canais foi maior que 10%. Foi utilizado o tromboelastógrafo – *Haemoscope Corporation* (EUA) – programa de análise da coagulação versão 1.28, 1993.

Considerou-se como hipocoagulável o TEG que apresentou uma ou mais das seguintes alterações:

- $R > 28$ mm.
- $K > 13$ mm.
- $a < 29^\circ$
- $MA < 48$ mm.
- Índice do TEG < -2 .

Considerou-se como hipercoagulável o TEG que apresentou uma ou mais das seguintes alterações:

- $R < 19$ mm.
- $K < 8$ mm.
- $a > 43^\circ$
- $MA > 60$ mm.
- Índice do TEG $> +2$.

Caso em uma mesma corrida tromboelastográfica fosse encontrado, ao mesmo tempo, critério de classificação do TEG como hipo e hipercoagulável (ex: $MA < 48$ mm e $R < 19$ mm), a classificação final considerada foi a determinada pelo índice do TEG.

Os dados coletados dos prontuários foram:

- Hora e data da internação no CTI.
- Hora e data da alta do CTI.
- Hora e data da alta hospitalar.
- Transfusão de CH entre o término da operação e a alta hospitalar.
- Transfusão de PFC entre o término da operação e a alta hospitalar.
- Transfusão de CP entre o término da operação e a alta hospitalar.
- Transfusão de CRIO entre o término da operação e a alta hospitalar.

- Sobrevida até setembro de 2009.
- Data e causa do óbito.

4.5 Análise dos dados

A partir do banco de dados obtido, foi realizada análise descritiva (univariada) com: gênero, idade, diagnóstico primário, função renal pré-operatória, MELD, TEG pré-operatório, tempo de operação, tempo de permanência no CTI, tempo de internação hospitalar, transfusão transoperatória de CH, PFC, CP e CRIO, assim como transfusão de CH, PFC, CP e CRIO durante todo o período da internação. Também foi realizada análise multivariada (regressão logística) para as variáveis com $P < 0,2$. Foram, ainda, construídas curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes, levando-se em consideração a sobrevida após o TH e a infusão de CH, PFC, CP e CRIO transoperatória e até a alta hospitalar.

As variáveis foram categorizadas da seguinte maneira:

- Gênero:
 - Masculino.
 - Feminino.
- Idade:
 - 18-64 anos.
 - maior ou igual a 65 anos.
- Diagnóstico primário:
 - Doenças parenquimatosas: cirrose pós viral, etanólica, idiopática, auto imune, doença de Wilson, hemocromatose e cirrose criptogênica.
 - Doenças colestáticas: cirrose biliar primária e secundária, colangite esclerosante, atresia de vias biliares e doença de Caroli.
 - Outras: carcinoma hepatocelular, síndrome de Budd Chiari, doença policística e deficiência de alfa 1 antitripsina.
- Função renal pré-operatória:
 - Normal: *clearance* de creatinina superior a 70ml/min.
 - Alterada: *clearance* de creatinina inferior ou igual a 70 ml/min.
- Child-Pugh
 - A: cinco a seis pontos.
 - B: sete a nove pontos.

- C: dez a 15 pontos.
- MELD
 - Grupo 1: menor ou igual a dez.
 - Grupo 2: 11 a 18.
 - Grupo 3: 19 a 24.
 - Grupo 4: maior ou igual a 25.
- TEG pré-operatório
 - Hipocoagulável.
 - Normal ou hipercoagulável.
- Tempo de operação:
 - Até sete horas.
 - Superior a sete horas.
- Tempo de permanência pós-operatória no CTI:
 - Normal: até cinco dias de internação.
 - Alterado: superior a cinco dias de internação.
- Tempo de permanência pós-operatória no hospital:
 - Normal: até 21 dias de internação.
 - Alterado: igual ou superior a 22 dias de internação.
- Transfusão transoperatória de CH:
 - Grupo 1: nenhum CH.
 - Grupo 2: um a quatro CH.
 - Grupo 3: maior ou igual a cinco CH.
- Transfusão transoperatória de PFC:
 - Grupo 1: nenhum PFC.
 - Grupo 2: um a oito PFC.
 - Grupo 3: maior ou igual a nove PFC.
- Transfusão transoperatória de CP:
 - Grupo 1: nenhum CP.
 - Grupo 2: um a oito CP.
 - Grupo 3: maior ou igual a nove CP.
- Transfusão transoperatória de CRIO:
 - Grupo 1: nenhum CRIO.
 - Grupo 2: um a 12 CRIO.
 - Grupo 3: maior ou igual a 13 CRIO.

- Transfusão até a alta hospitalar de CH:
 - Grupo 1: nenhum CH.
 - Grupo 2: um a quatro CH.
 - Grupo 3: maior ou igual a cinco CH.
- Transfusão até a alta hospitalar de PFC:
 - Grupo 1: nenhum PFC.
 - Grupo 2: um a oito PFC.
 - Grupo 3: maior ou igual a nove PFC.
- Transfusão até a alta hospitalar de CP:
 - Grupo 1: nenhum CP.
 - Grupo 2: um a oito CP.
 - Grupo 3: maior ou igual a nove CP.
- Transfusão até a alta hospitalar de CRIO:
 - Grupo 1: nenhum CRIO.
 - Grupo 2: um a 12 CRIO.
 - Grupo 3: maior ou igual a 13 CRIO.
- Somatório da transfusão de hemocomponentes no transoperatório (TAB. 1):
 - Grupo A: 0 pontos.
 - Grupo B: 1 a 4 pontos.
 - Grupo C: 5 a 8 pontos.

TABELA -1 Somatório de transfusão de hemocomponentes

| Pontos | 0 | 1 | 2 |
|--------|---|--------|-----------|
| CH | 0 | 1 a 4 | ≥ 5 |
| CP | 0 | 1 a 8 | ≥ 9 |
| PFC | 0 | 1 a 8 | ≥ 9 |
| CRIO | 0 | 1 a 12 | ≥ 13 |

CH = concentrado de hemácias; CP = concentrado de plaquetas; PFC = plasma fresco congelado; CRIO = crioprecipitado

- Somatório da transfusão de hemocomponentes até a alta hospitalar (TAB. 1):
 - Grupo A: 0 pontos.
 - Grupo B: 1 a 4 pontos.
 - Grupo C: 5 a 8 pontos.

As causas dos óbitos foram categorizadas em:

- Cardiovascular: arritmias, infarto agudo do miocárdio, edema agudo de pulmão, tromboembolismo pulmonar.
- Inflamatórias: qualquer tipo de infecção, síndrome de resposta inflamatória sistêmica, síndrome de angústia respiratória aguda, rejeição do enxerto.
- Cirúrgicas: trombose vascular, não funcionamento ou mau funcionamento do enxerto, sangramento incontrolável.
- Outras: distúrbios cerebrais, renais, neoplasias, óbito de causa desconhecida ou qualquer outra causa diferente das acima citadas.

4.6 Abordagem estatística

A partir do banco de dados obtido foi realizada análise descritiva com: gênero, idade, diagnóstico primário, função renal pré-operatória, CHILD, MELD, TEG pré-operatório, tempo de operação, tempo de permanência no CTI, tempo de internação hospitalar, transfusão transoperatória de CH, PFC, CP e CRIO, assim como transfusão de CH, PFC, CP e CRIO durante todo o período da internação. Também foram construídas curvas de sobrevida (Kaplan-Meier) dos pacientes, levando-se em consideração a sobrevida após o TH e a infusão transoperatória e até a alta de CH, PFC, CP e CRIO. A comparação entre as curvas foi realizada pelo método log-rank. Para se verificar a possível associação entre sobrevida e as variáveis diagnóstico etiológico, idade, gênero, tempo de operação, TEG pré-operatório, disfunção renal, MELD, tempo de operação, tempo de internação no CTI, tempo de internação hospitalar, transfusão de CH, CP, PFC e CRIO, foi utilizado o teste exato de Fisher. O nível de significância utilizado foi 5%. A medida da razão das chances (*odds ratio*) foi utilizada para quantificar a direção da associação encontrada, tendo sido expressa com seu respectivo intervalo de confiança a 95%. Para o cálculo do *odds ratio*, os hemocomponentes foram reclassificados em transfusão e não transfusão. Os resultados da análise univariada com $p < 0,2$ foram submetidos à análise multivariada.

O método estatístico utilizado para a análise multivariada foi a regressão logística multinomial. Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS, versão 10.0 e o StatXact, versão 4.

4.7 Considerações éticas

Trata-se do seguimento de estudo já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, intitulado “*Associação do diagnóstico etiológico, classificação de Child, presença ou não de ascite e coagulograma com o perfil tromboelastográfico pré-operatório de pacientes submetidos a transplante hepático,*” desenvolvido pelo médico Daniel Dias Ribeiro e apresentado em 2006 ao programa de Pós-Graduação em medicina da UFMG. Por não envolver nova coleta de amostra, custos, constrangimentos ou riscos para os sujeitos da pesquisa, não foi necessária nova submissão ao COEP.

5- RESULTADOS

5.1 Perfil epidemiológico

Dos 113 pacientes avaliados no estudo, 20 foram excluídos pelos seguintes critérios: idade inferior a 18 anos (11), retransplante (3), hepatite fulminante (2), transplante intervivos (2) e óbito transoperatório ou nas primeiras 24 horas após o término da operação (2).

Dos 93 pacientes, 33 (35,5%) eram do gênero feminino e 60 (64,5%) do gênero masculino. A idade variou de 18 a 75 anos, com média de 48,8 anos (DP 10,97). Em relação à doença hepática de base, 77 (82,8%) eram parenquimatosas, dez (10,8%) colestáticas e seis (6,5%) classificadas como outras.

Em relação à classificação Child, 12 (12,9%) foram classificados em A, 65 (69,9%) em B e 16 (17,2%) em C. O MELD variou de nove a 36, com mediana 16. A incidência de disfunção renal pré-operatória foi de 27,6%. Em relação ao perfil tromboelastográfico, 45 pacientes (48,4%) apresentavam TEG hipocoagulável, 14 (15,0 %) normal e 34 (36,6%) hipercoagulável.

5.2 Panorama transoperatório

A duração da operação variou de 4:20h a 12:00h, com média de 7:02h (DP 1:32). O tempo de permanência no CTI variou de três a 19 dias, com média de 4,29 dias (DP 3,37). Já o tempo de internação hospitalar pós-operatório variou de sete a 90 dias, com média de 19,32 dias (DP 13,81).

A distribuição da utilização de hemocomponentes no transoperatório e até a alta hospitalar encontra-se na TAB. 2.

Tabela 2 - Distribuição do uso de hemocomponentes no perioperatório do transplante hepático

| | Mínimo | máximo | média | DP | mediana |
|--|--------|--------|-------|-------|---------|
| Transoperatório (unidades) | | | | | |
| Concentrado de hemácias | 0 | 22 | 3,24 | 4,36 | 2 |
| Concentrado de plaquetas | 0 | 23 | 3,61 | 5,52 | 0 |
| Plasma fresco congelado | 0 | 15 | 0,92 | 2,49 | 0 |
| Crioprecipitado | 0 | 18 | 1,60 | 4,50 | 0 |
| Durante a hospitalização (unidades) | | | | | |
| Concentrado de hemácias | 0 | 43 | 8,87 | 9,51 | 6 |
| Concentrado de plaquetas | 0 | 92 | 10,11 | 15,20 | 7 |
| Plasma fresco congelado | 0 | 57 | 3,77 | 8,17 | 0 |
| Crioprecipitado | 0 | 44 | 3,69 | 8,40 | 0 |

DP desvio padrão

Durante a operação, 26,9% dos pacientes não receberam nenhum tipo de hemotransfusão, enquanto 10,8% dos pacientes não receberam nenhum hemocomponente até a alta hospitalar.

5.3 Panorama relacionado à mortalidade pós-operatória

5.3.1 Tempo de acompanhamento e distribuição dos óbitos

O tempo de acompanhamento dos pacientes após o transplante variou de dois a 2.884 dias, com média de 1.854, 62 dias (DP 985,84) e mediana de 2.196 dias.

Durante o período do acompanhamento, 22 pacientes (23,7%) faleceram, com sobrevida variando de dois a 1.495 dias, média de 189,77 dias (DP 357,06) e mediana de 25 dias. As causas dos óbitos foram: cardiovascular três pacientes (3,2%), cirúrgica seis pacientes (6,5%), infecciosa oito pacientes (8,6%) e outras cinco pacientes (5,4%). A sobrevida foi de 86,0%, 82,0%, 81,0% e 76,0% em 30 e 90 dias, um e cinco anos respectivamente (FIG. 2).

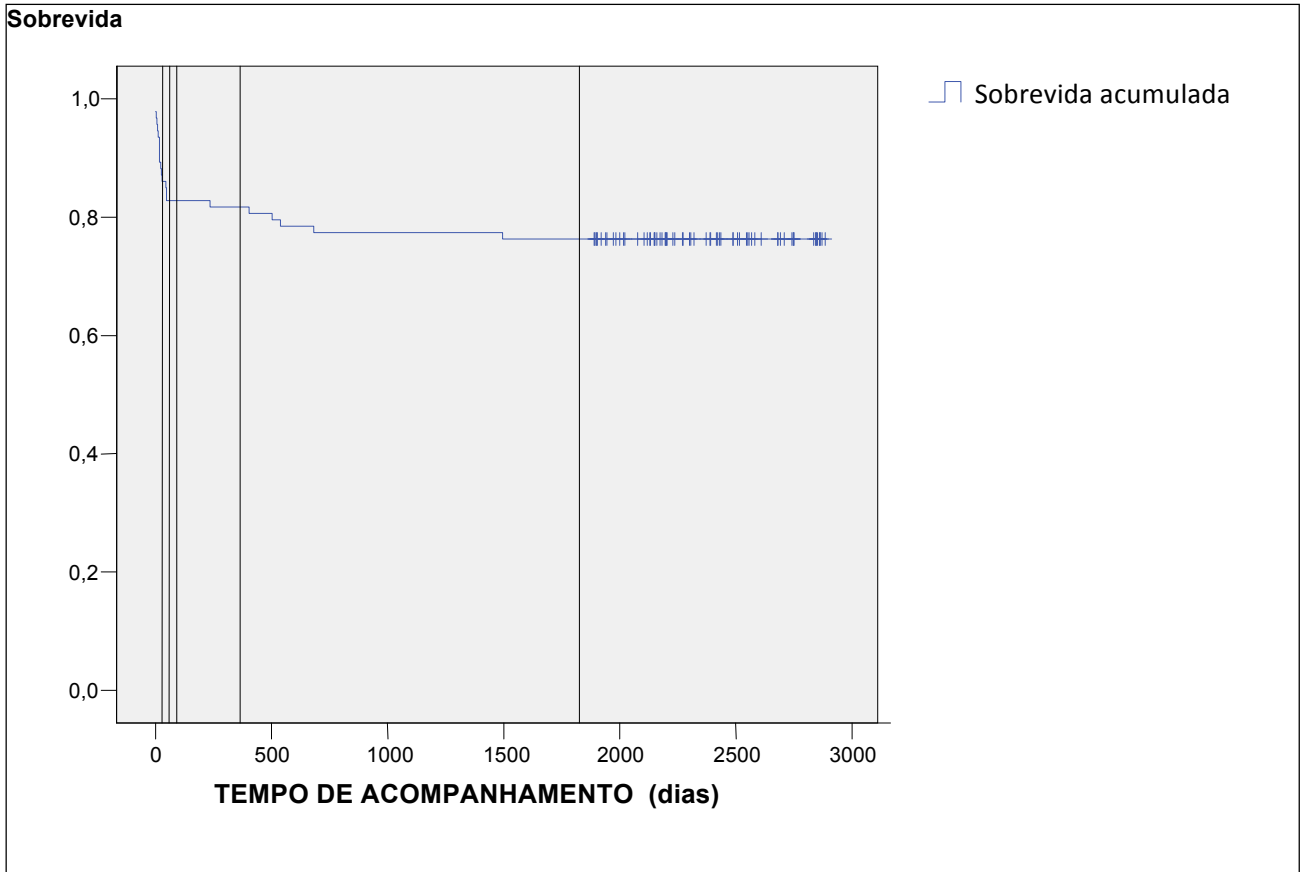


FIGURA 2- Curva de sobrevida após transplante hepático

5.3.2 Curvas de sobrevida de acordo com a transfusão de hemocomponentes

A transfusão transoperatória de CH não alterou a sobrevida após o TH (FIG. 3). Os pacientes que receberam zero ou um a quatro CH até a alta hospitalar tiveram a mesma sobrevida (FIG. 4). Porém quando comparados aos que receberam cinco ou mais CH acumulado até a alta hospitalar tiveram sobrevida estatisticamente superior (FIG. 4).

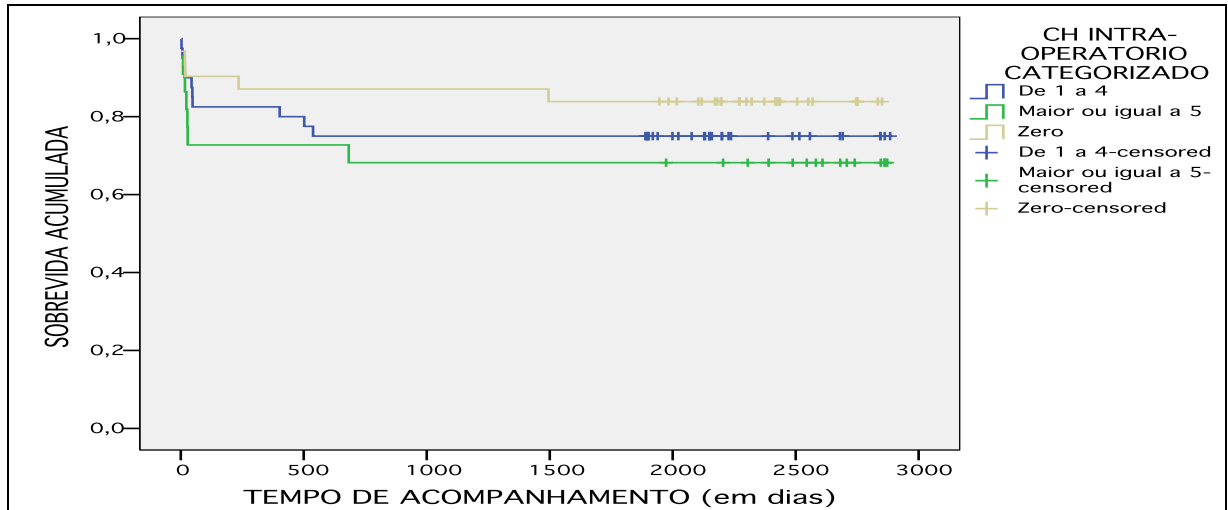


FIGURA 3 - Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de hemácias no transoperatório

Comparação das curvas (método log-rank)

- Zero – 1 a 4 (p = 0, 369)
- Zero – maior ou igual a 5 (p=0, 173)
- 1 a 4 – maior ou igual a 5 (p= 0, 520)

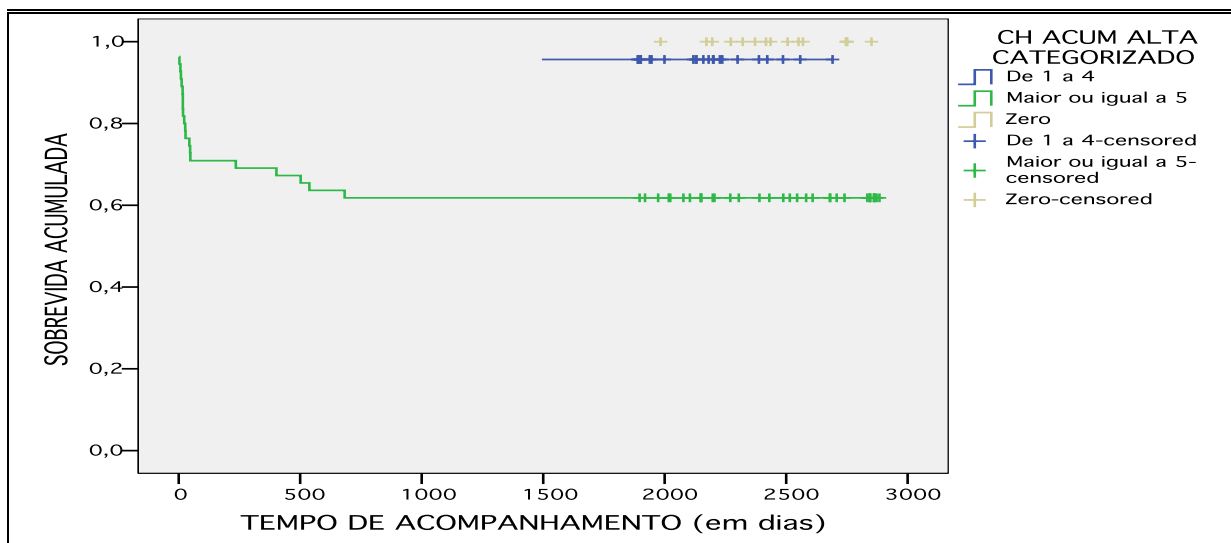


FIGURA 4 – Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de hemácias até a alta hospitalar

Comparação das curvas (método log-rank)

- Zero – 1 a 4 (p=0, 419)
- Zero – maior ou igual a 5 (p =0,008)
- 1 a 4 – maior ou igual a 5 (p =0, 003)

A transfusão transoperatória de até oito unidades de PFC não alterou a sobrevida dos pacientes quando comparada aos que não a receberam. Já os pacientes que receberam nove ou mais unidades de PFC no transoperatório tiveram

redução estatisticamente significativa da sobrevida quando comparados aos grupos zero e um a oito unidades de PFC (FIG. 5).

A transfusão de nove ou mais unidades de PFC acumulada até a alta também se associou à menor sobrevida quando comparado aos pacientes que não receberam PFC (FIG. 6).

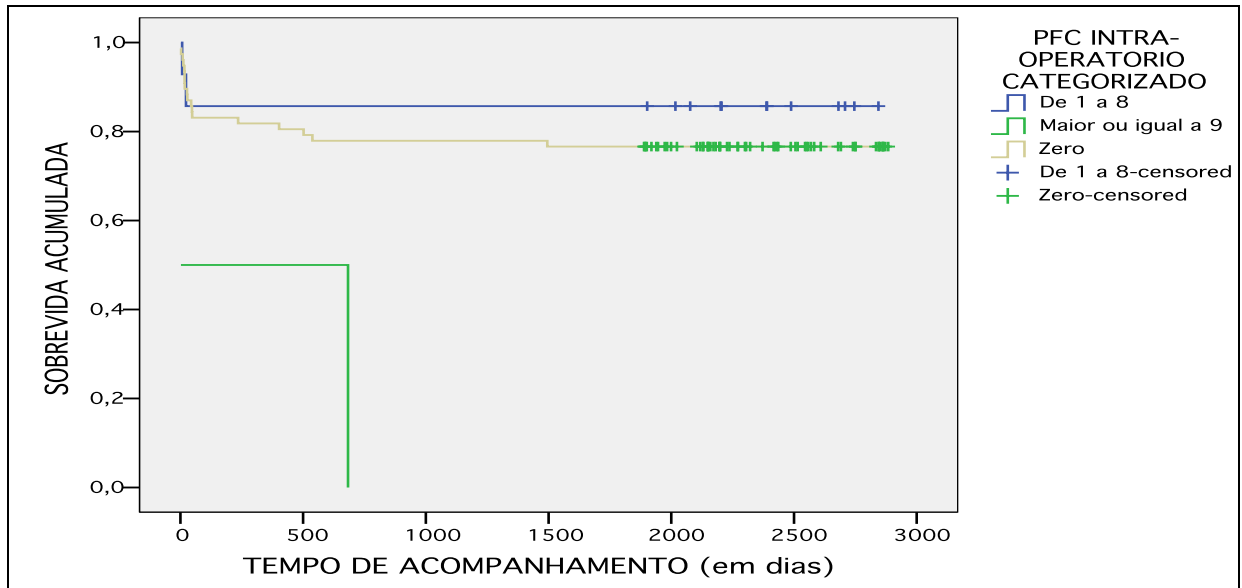


FIGURA 5 – Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de plasma fresco congelado no transoperatório

Comparação das curvas (método log-rank)
 Zero – 1 a 8 (p =0,468)
 Zero – maior ou igual a 9 (p =0,002)
 1 a 8 – maior ou igual a 9 (p =0,003)

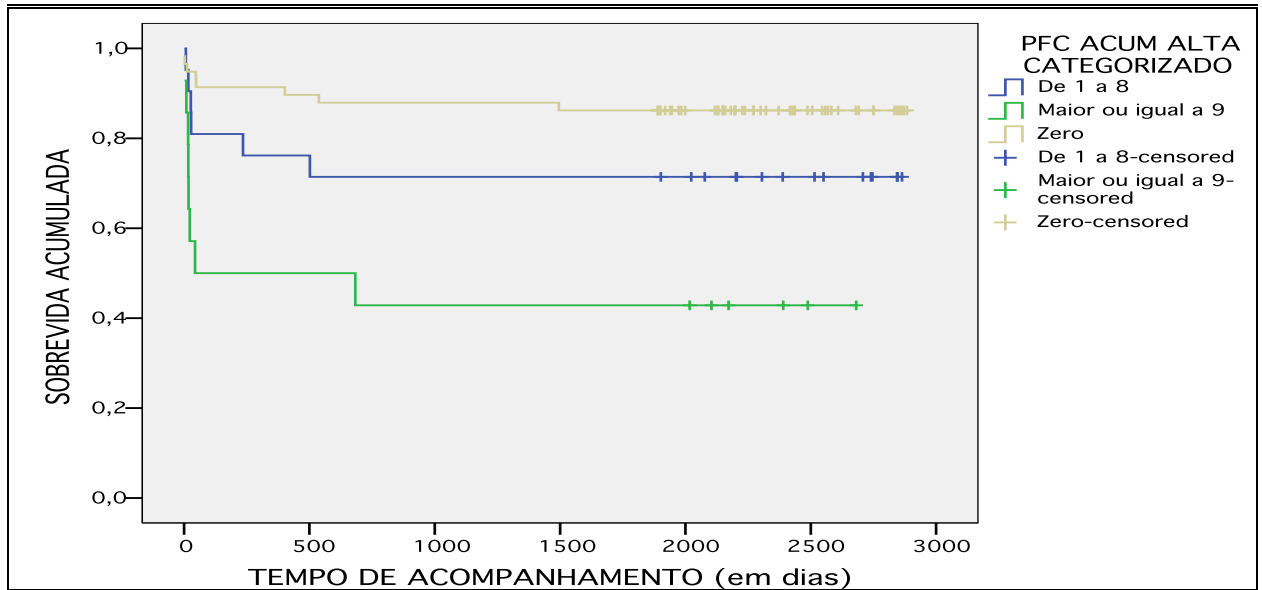


FIGURA 6 – Curvas de sobrevivência após transplante hepático de acordo com o uso de plasma fresco congelado até a alta hospitalar

Comparação das curvas (método log-rank)

Zero – 1 a 8 ($p = 0,118$)

Zero – maior ou igual a 9 ($p < 0,001$)

1 a 8 – maior ou igual a 9 ($p = 0,067$)

Os diferentes grupos de categorizações de CP no transoperatório não mostraram diferença na sobrevivência após o TH (FIG. 7). Já os pacientes que receberam nove ou mais unidades de CP até a alta hospitalar apresentaram menor sobrevivência quando comparados aos grupos zero e um a oito CP, que não apresentaram diferença entre si (FIG. 8).

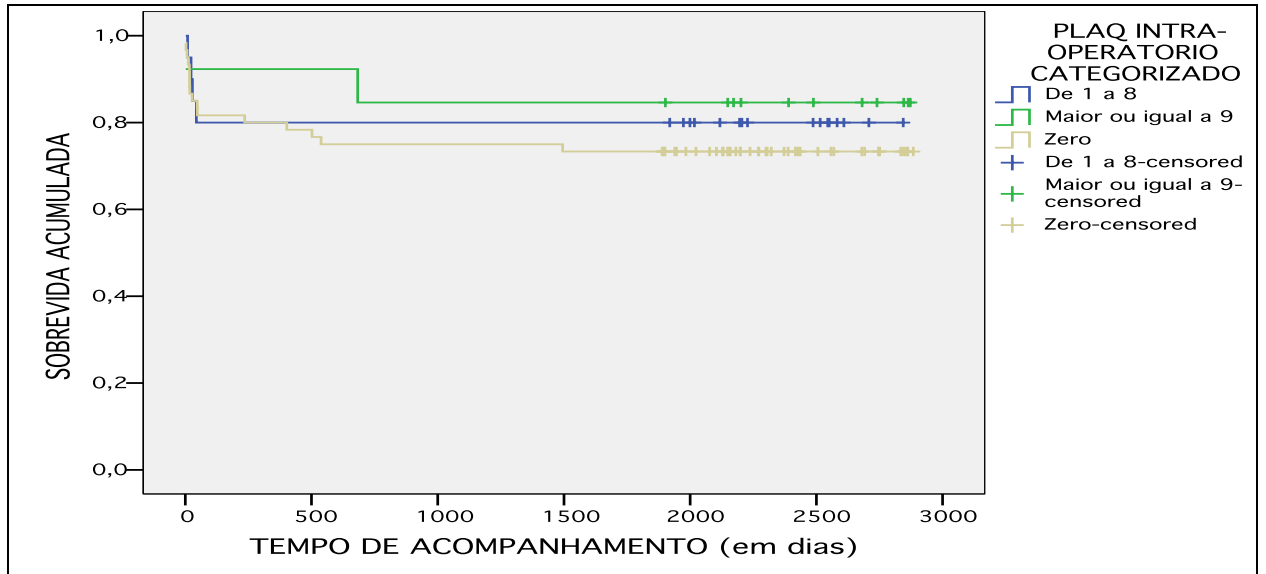


FIGURA 7 – Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de plaquetas no transoperatório

Comparação das curvas (método log-rank)

Zero – 1 a 8 ($p=0,312$)

Zero – maior ou igual a 9 ($p=0,693$)

1 a 8 – maior ou igual a 9 ($p=0,740$)

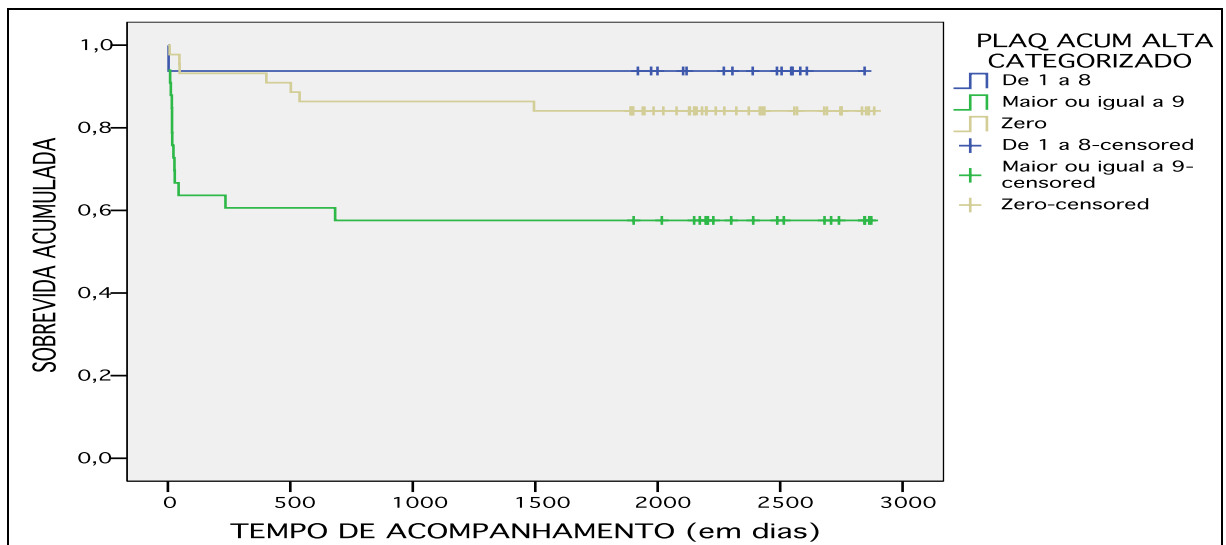


FIGURA 8 – Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso de concentrado de plaquetas até a alta hospitalar

Comparação das curvas (método log-rank)

Zero – 1 a 8 ($p=0,361$)

Zero – maior ou igual a 9 ($p=0,005$)

1 a 8 – maior ou igual a 9 ($p=0,016$)

O uso de CRIO no transoperatório e acumulado até a alta hospitalar não se associou a alteração da sobrevida após o TH (FIG. 9 e 10).

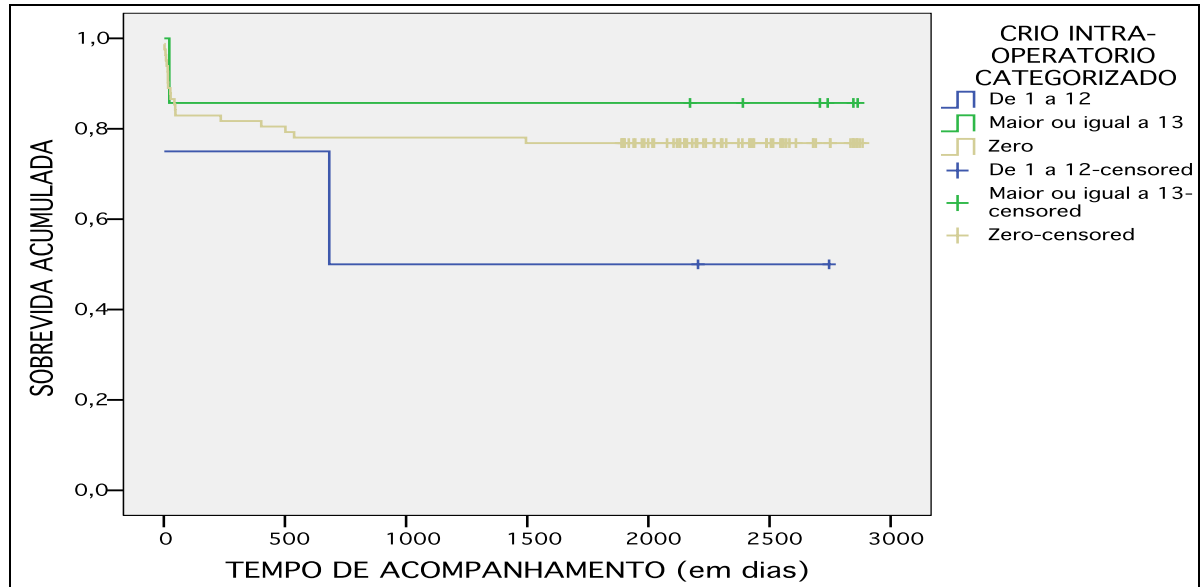


FIGURA 9 – Curvas de sobrevivência após transplante hepático de acordo com o uso de crioprecipitado no transoperatório

Comparação das curvas (método log-rank)

Zero – 1 a 12 ($p=0,197$)

Zero – maior ou igual a 13 ($p=0,604$)

1 a 2 – maior ou igual a 13 ($p=0,218$)

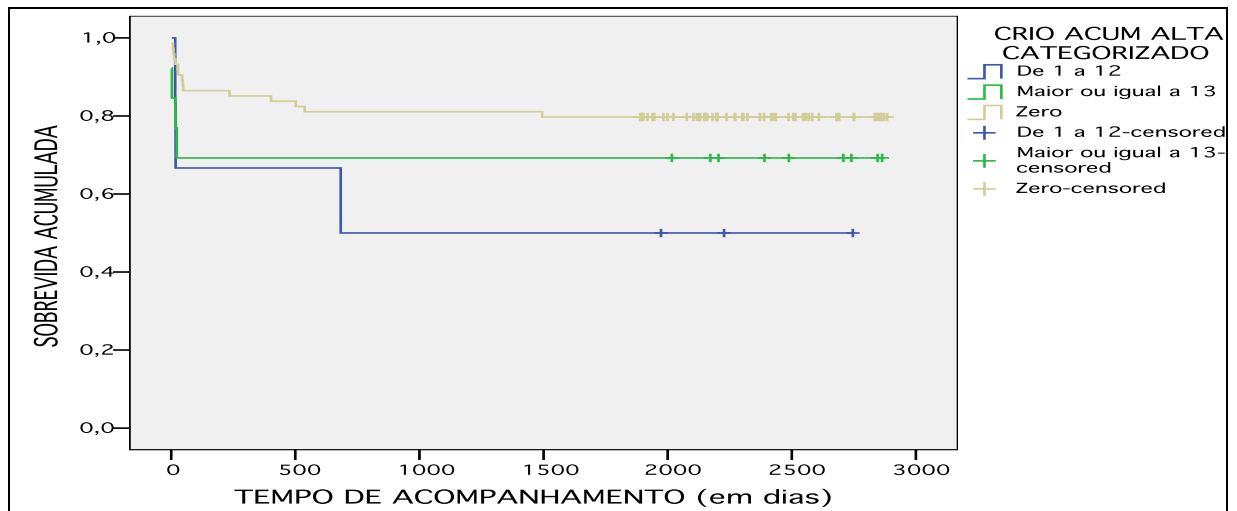


FIGURA 10 Curvas de sobrevivência após transplante hepático de acordo com o uso de crioprecipitado até a alta hospitalar

Comparação das curvas (método log-rank)

Zero – 1 a 12 ($p=0,075$)

Zero – maior ou igual a 13 ($p=0,293$)

1 a 12 – maior ou igual a 13 ($p=0,538$)

Em relação ao uso acumulado de hemocomponentes durante a operação não houve diferença entre os três grupos. Porém quando se avaliou o período acumulado até a alta, os pacientes que receberam cinco ou mais pontos apresentaram sobrevivência menor do que os demais pacientes (FIG. 11 e 12).

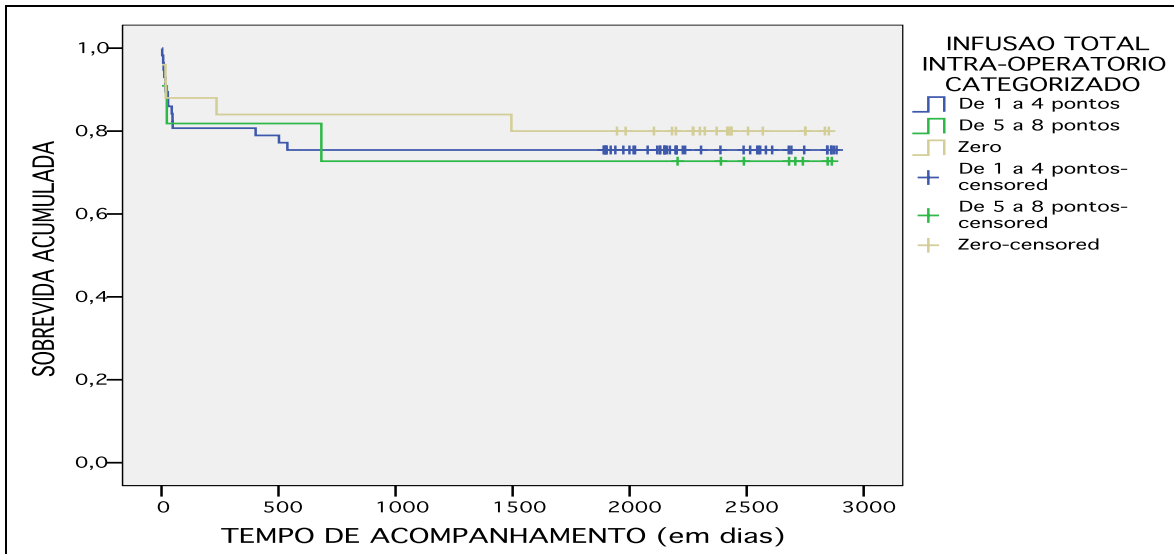


FIGURA 11 – Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso acumulado de hemocomponentes no transoperatório

Comparação das curvas (método log-rank)

0 - 1 a 4 pontos (p =0,647)

0 – 5 a 8 pontos (p =0,634)

1 a 4 – 5 a 8 pontos (p =0,845)

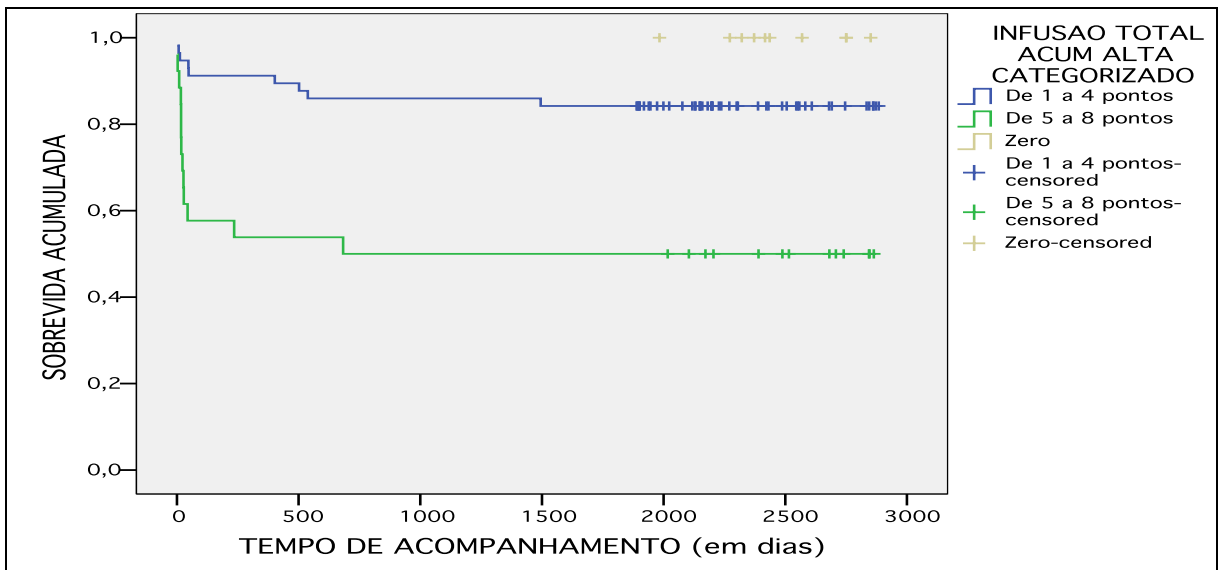


FIGURA 12 – Curvas de sobrevida após transplante hepático de acordo com o uso acumulado de hemocomponentes até a alta hospitalar

Comparação das curvas (método log-rank)

0 - 1 a 4 pontos (p =0,192)

0 – 5 a 8 pontos (p =0,010)

1 a 4 – 5 a 8 pontos (p <0,001)

5.4 Perfil do uso de hemocomponentes

As frequências relativas do uso de CH, PFC, CP e CRIO no transoperatório do TH e acumulado até a alta hospitalar estão demonstradas nas TAB. 3-6.

TABELA 3 – Uso de concentrado de hemácias no transplante hepático

| | Concentrado de Hemácias (unidades) | n | % |
|-----------------------|------------------------------------|----|-------|
| Transoperatório | 0 | 31 | 33,3 |
| | De 1 a 4 | 40 | 43,0 |
| | Maior ou igual a 5 | 22 | 23,7 |
| | Total | 93 | 100,0 |
| | Concentrado de Hemácias (unidades) | N | % |
| Até a alta Hospitalar | 0 | 15 | 16,1 |
| | 1 a 4 | 23 | 24,7 |
| | Maior ou igual a 5 | 55 | 59,1 |
| | Total | 93 | 100,0 |

TABELA 4 - Uso de plasma fresco congelado no transplante hepático

| | Plasma Fresco Congelado (unidades) | n | % |
|-----------------------|------------------------------------|----|-------|
| Transoperatório | 0 | 77 | 82,8 |
| | 1 a 8 | 14 | 15,1 |
| | Maior ou igual a 9 | 2 | 2,2 |
| | Total | 93 | 100,0 |
| | Plasma Fresco Congelado (unidades) | n | % |
| Até a alta Hospitalar | 0 | 58 | 62,4 |
| | 1 a 8 | 21 | 22,6 |
| | Maior ou igual a 9 | 14 | 15,1 |
| | Total | 93 | 100,0 |

TABELA 5 - Uso de concentrado de plaquetas no transplante hepático

| | Concentrado de Plaquetas (unidades) | n | % |
|--------------------------|-------------------------------------|----|-------|
| Transoperatório | 0 | 60 | 64,5 |
| | 1 a 8 | 20 | 21,5 |
| | Maior ou igual a 9 | 13 | 14,0 |
| | Total | 93 | 100,0 |
| | Concentrado de Plaquetas (unidades) | n | % |
| Até a alta Hospitalar | 0 | 44 | 47,3 |
| | 1 a 8 | 16 | 17,2 |
| | Maior ou igual a 9 | 33 | 35,5 |
| | Total | 93 | 100,0 |

TABELA 6 - Uso de crioprecipitado no transplante hepático

| | Crioprecipitado (unidades) | n | % |
|--------------------------|----------------------------|----|-------|
| Transoperatório | 0 | 82 | 88,2 |
| | 1 a 12 | 4 | 4,3 |
| | Maior ou igual a 13 | 7 | 7,5 |
| | Total | 93 | 100,0 |
| | Crioprecipitado (unidades) | n | % |
| Até a alta Hospitalar | 0 | 74 | 79,6 |
| | 1 a 12 | 6 | 6,5 |
| | Maior ou igual a 13 | 13 | 14,0 |
| | Total | 93 | 100,0 |

O somatório do uso de todos os hemocomponentes durante e após o TH está demonstrado na TAB. 7.

TABELA 7 - Uso acumulado de hemocomponentes no transplante hepático

| | Uso Acumulado de Hemocomponentes | n | % |
|--------------------------|----------------------------------|----|-------|
| Transoperatório | 0 | 25 | 26,9 |
| | 1 a 4 pontos | 57 | 61,3 |
| | 5 a 8 pontos | 11 | 11,8 |
| | Total | 93 | 100,0 |
| | Uso Acumulado de Hemocomponentes | n | % |
| Até a alta Hospitalar | 0 | 10 | 10,8 |
| | 1 a 4 pontos | 57 | 61,3 |
| | 5 a 8 pontos | 26 | 28,0 |
| | Total | 93 | 100,0 |

5.5 Perfil de associação através da análise univariada e multivariada

Em relação à internação, 71,3% dos pacientes receberam alta do CTI até o quinto dia e 69,3 % receberam alta hospitalar em até três semanas. O tempo de internação no CTI acima de cinco dias e hospitalar acima de 21 dias associaram-se à menor sobrevida ($p = 0,029$), conforme TAB. 8.

TABELA 8 - Correlação de diferentes variáveis com sobrevida após transplante hepático

| | | n | Teste exato Fisher (p) | | Odds ratio | |
|--------------------------------|---|----|---------------------------|---|---------------|----------|
| Tempo de internação no CTI | a | 80 | 0,029 | * | 4,676 | Risco |
| Tempo de internação hospitalar | b | 75 | 0,029 | * | 10,737 | Risco |
| Gênero | c | 93 | 0,613 | | | |
| TEG pré-operatório | d | 93 | 0,029 | * | 0,308 | Proteção |
| Tempo de operação | e | 90 | 0,446 | | | |
| Função renal pré-operatória | f | 76 | 0,008 | * | 4,646 | Risco |
| MELD | g | 81 | 0,887 | | | |
| Idade | h | 93 | 0,142 | | | |
| Diagnóstico | i | 93 | 0,048 | * | NA | |

* $p < 0,05$; NA = não avaliado; CTI = centro de terapia intensiva; TEG = tromboelastograma; MELD = *Model of End Stage Liver Disease*; a = normal (≤ 5 dias) vs alterado (> 5 dias); b = normal (≤ 21 dias) vs alterado (> 21 dias); c = masculino vs feminino; d = normal ou hipercoagulável vs hipocoagulável; e = até 7 horas vs superior a 7 horas; f = normal (clearance de creatinina > 70 ml/min) vs alterada (clearance de creatinina ≤ 70 ml/min); g = grupo 1 (≤ 10) vs grupo 2 (11 a 18) vs grupo 3 (19 a 24) vs grupo 4 (≥ 25); h = 18-64 anos vs ≥ 65 anos; i = parenquimatosa vs colestática vs outras

O gênero, tempo de operação, MELD e idade dos pacientes não se associaram à sobrevida (TAB.8).

Os pacientes com TEG hipocoagulável no pré-operatório imediato apresentaram maior sobrevida do que aqueles com TEG normal ou hipercoagulável ($p = 0,029$).

A disfunção renal pré-operatória associou-se à menor sobrevida após o TH ($p = 0,008$).

Em relação à etiologia da doença hepática de base, a mortalidade pós-operatória nos pacientes com doença parenquimatosa, colestática e outras foi 24,7%, 0,0% e 50,0% respectivamente ($p = 0,048$).

A correlação entre uso de hemocomponentes e sobrevida pós-operatória encontra-se na TAB. 9.

TABELA 9 – Uso de hemocomponentes e sobrevida pós-operatória

| | | n | Teste exato Fisher (p) | |
|--|---|----|------------------------|---|
| Concentrado de hemácias no transoperatório | a | 93 | 0,367 | |
| Concentrado de hemácias até a alta a hospitalar | a | 93 | 0,001 | * |
| Plasma fresco congelado no transoperatório | a | 93 | 0,072 | |
| Plasma fresco congelado até a alta a hospitalar | a | 93 | 0,003 | * |
| Concentrado de plaquetas no transoperatório | a | 93 | 0,678 | |
| Concentrado de plaquetas até a alta a hospitalar | a | 93 | 0,008 | * |
| Crioprecipitado no transoperatório | a | 93 | 0,506 | |
| Crioprecipitado até a alta a hospitalar | a | 93 | 0,16 | |
| Infusão acumulada de hemocomponentes no transoperatório | b | 93 | 0,879 | |
| Infusão acumulada de hemocomponentes até a alta a hospitalar | b | 93 | 0,001 | * |

a = grupo 1 vs grupo 2 vs grupo 3; b = grupo A vs grupo B vs grupo C; * = $p < 0,05$

O risco relativo das associações significativas encontradas na TAB. 9 foi calculado após dicotomização do uso destes componentes (usou vs não usou) e está demonstrado na TAB. 10.

TABELA 10 – Risco relativo da associação entre uso de hemocomponentes e mortalidade pós-operatória

| | n | Teste exato Fisher (p) | Odds Ratio | |
|--|----|------------------------|------------|-------|
| Concentrado de hemácias até a alta hospitalar | 93 | 0,018 * | 1,393 | Risco |
| Plasma fresco congelado até a alta hospitalar | 93 | 0,006 * | 4,167 | Risco |
| Concentrado de plaquetas até a alta hospitalar | 93 | 0,142 | | |
| Infusão acumulada de hemocomponentes até a alta hospitalar | 93 | 0,11 | | |

* = p < 0,05

As variáveis com $p < 0,2$ foram classificadas para análise de regressão logística, conforme TAB. 11.

TABELA 11 - Variáveis selecionadas para regressão logística

| | n | Teste exato Fisher (p) | Associação com o óbito p < 0,05 |
|---|----|------------------------|---------------------------------|
| Tempo de internação no CTI | 80 | 0,029 | Sim |
| Tempo de internação hospitalar pós-operatório | 75 | 0,029 | Sim |
| TEG pré-operatório | 93 | 0,029 | Sim |
| Função renal pré-operatória | 76 | 0,008 | Sim |
| Idade | 93 | 0,142 | Não |
| Diagnóstico etiológico | 93 | 0,048 | Sim |
| CH acumulado alta hospitalar | 93 | <0,001 | Sim |
| PFC transoperatório | 93 | 0,072 | Não |
| PFC acumulado alta hospitalar | 93 | 0,003 | Sim |
| CP acumulado alta hospitalar | 93 | 0,008 | Sim |
| CRIO acumulado alta hospitalar | 93 | 0,16 | Não |
| Hemocomponentes acumulados alta hospitalar | 93 | 0,001 | Sim |

CTI = centro de terapia intensiva; TEG = tromboelastograma; CH = concentrado de hemácias; CP = concentrado de plaquetas; PFC = plasma fresco congelado; CRIO = crioprecipitado

O método de regressão logística não encontrou associação entre as variáveis analisadas (APÊNDICE A).

6- DISCUSSÃO

6.1 Análise do perfil epidemiológico

A descrição dos aspectos epidemiológicos e dados coletados permite conhecer as características gerais da população submetida ao TH no HC-UFMG, bem como analisar de tendências de associação de fatores de risco para menor sobrevida após a operação.

Do estudo original que incluía 113 pacientes, nós excluímos aqueles com idade inferior a 18 anos (11), retransplante (3), hepatite fulminante (2), transplante intervivos (2) e óbito transoperatório ou nas primeiras 24 horas após o término da operação (2), com o intuito de obter uma amostra mais homogênea e menos sujeita às variáveis de confundimento.

No período do estudo houve predominância de pacientes do gênero masculino. A distribuição por gênero encontrada neste estudo é semelhante à distribuição da média nacional em 2008 (ABTO, 2008) de 2 homens : 1 mulher.

Apesar da idade avançada não constituir contra-indicação para a realização do transplante, uma pequena parcela dos pacientes (6,5%) apresentava idade superior a 65 anos. De acordo com os registros da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), 10% dos TH em 2008 foram realizados em pacientes com idade superior a 61 anos e 49% na faixa etária entre 41 a 60 anos (ABTO, 2008).

Em relação à etiologia da doença hepática, houve predomínio das doenças parenquimatosas (82,8%), proporção semelhante aos dados nacionais (ABTO, 2008) e encontrada por autor americano (HABIB *et al.* 2006).

Não houve diferença entre a pontuação média nas classificações MELD e Child-Pugh encontrado quando comparado a outros estudos (HABIB *et al.* 2006; MASSICOTTE *et al.*, 2005, 2008; BOER *et al.*, 2008; AFONSO *et al.*, 2008), o que facilita a comparação dos nossos resultados com os de outros autores. A categorização do MELD foi realizada de acordo com a padronização do MS para validade dos exames para ordenação da fila de espera. Na época do estudo o

sistema MELD para alocação de órgãos não vigorava no país. Com a adoção do MELD pelo MS em 2006, houve tendência de aumento da gravidade dos pacientes transplantados, porém redução da mortalidade em fila de espera para TH (TEIXEIRA *et al.*, 2006).

Apesar de relativamente freqüente no pré-operatório de TH, com incidência variando de 10,0% a 33,0% (NAIR *et al.*, 2002; AFONSO *et al.*, 2008), a disfunção renal pré-operatória é de difícil definição. A creatinina sérica, o exame mais utilizado, não é um bom método em cirróticos (NAIR *et al.*, 2002) pelo fato de superestimar a função renal destes pacientes. O *clearance* de creatinina calculado (Cockcroft-Gault) estima a filtração glomerular e leva em consideração o gênero, peso e idade do paciente, além da creatinina sérica. Nos pacientes hepatopatas, o limite de normalidade deve ser considerado superior a 70ml/min. No presente estudo, a incidência de disfunção renal pré-operatória foi de 27,6%, semelhante aos 29,7% relatados por AFONSO *et al.* (2008) e aos 33,0% por NAIR *et al.* (2002).

Os pacientes com hepatopatia terminal apresentam graus e formas diferentes de alterações na coagulação. Várias são as interações entre a hepatopatia, processos inflamatórios e o equilíbrio hemostático, tornando difícil prever o comportamento da coagulopatia. O presente estudo evidenciou que apenas 15,0% dos pacientes apresentavam TEG pré-operatório normal, sendo que estado hipocoagulável estava presente em 48,4% dos pacientes e hipercoagulável em 36,6%. Ribeiro (2006) verificou que os pacientes com doenças parenquimatosas apresentavam alterações no equilíbrio hemostático que levavam a maioria destes a estado de hipocoagulabilidade quando avaliados pela tromboelastografia. Já aqueles com doenças colestáticas apresentavam alterações no equilíbrio hemostático com tendência a estado de hipercoagulabilidade.

6.2 Análise do panorama transoperatório

Apesar de apresentar tempo cirúrgico superior à média relatada por alguns autores (MASSICOTTE *et al.*, 2008,2006; BOER *et al.*, 2008) o tempo de internação no CTI e hospitalar foi semelhante a outros estudos (AFONSO *et al.*, 2008, SCHOROEDER *et al.*, 2004).

Houve grande variação no uso de hemocomponentes tanto no transoperatório quanto durante o período de hospitalização, apesar dos anestesiológicos do grupo de TH do HC da UFMG seguirem os protocolos transfusionais estabelecidos no Serviço (ANEXO A). Esta variação se deve a grande heterogeneidade na gravidade dos pacientes submetidos ao TH e a fatores de risco como presença de cirurgias abdominais prévias, coagulopatias, valor da pressão venosa central, níveis pré-operatórios de hemoglobina, maior tempo cirúrgico ou de internação hospitalar (MANGUS *et al.*, 2007). A média transfusional transoperatória do HC é semelhante ou inferior à publicada por outros autores (TAB. 12).

TABELA 12 – Médias transfusionais durante o transplante hepático

| Autor | Médias transfusionais | | | | Ano |
|--------------------------|-----------------------|------|------|------|------|
| | CH | PFC | CP | CRIO | |
| MARCEL <i>et al.</i> | 3,0 | 6,6 | 5,0 | 12,6 | 1996 |
| BOYLAN <i>et al.</i> | 10,0 | 9,0 | 8,0 | 8,0 | 1996 |
| HUETE <i>et al.</i> | 14,4 | 28,0 | 25,0 | 22,0 | 1997 |
| SCHROEDER <i>et al.</i> | 11,6 | 14,7 | 2,4 | 0,0 | 2004 |
| MASSICOTTE <i>et al.</i> | 2,8 | 4,1 | 0,4 | ... | 2006 |
| BOER <i>et al.</i> | 7,0 | 9,0 | 0,0 | ... | 2008 |
| MORAIS <i>et al.</i> | 3,2 | 0,9 | 3,6 | 1,6 | 2009 |

CH = concentrado de hemácias; PFC = plasma fresco congelado; CP = concentrado de plaquetas; CRIO = crioprecipitado

...dado não informado pelo autor

Apesar do TH ser uma operação com potencial de grande perda sanguínea, 33,0% e 16,0% dos pacientes não receberam transfusão de CH durante o transoperatório e todo período de hospitalização, respectivamente (TAB. 3). Do ponto de vista do consumo de PFC, CP e CRIO, nota-se percentual maior de pacientes que não recebeu transfusão no transoperatório e até a alta hospitalar (TAB. 4-6). Quando avaliamos os pacientes que não receberam nenhum tipo de hemocomponente, os percentuais são de 26,9% no transoperatório e 10,8% durante a hospitalização.

A equipe de transplante hepático do HC-UFMG tem se empenhado em diminuir a necessidade de transfusão de hemocomponentes durante a operação. Fatores como aprimoramento da técnica cirúrgica, anestésica, adoção de protocolos transfusionais, encurtamento do tempo cirúrgico, utilização do TEG, fármacos

(antifibrinolíticos e desmopressina), assim como a manutenção de normovolemia têm contribuído para a redução das hemotransfusões.

Ainda existe grande variabilidade entre os centros de transplante em relação ao uso de CH, PFC, CP, CRIO, antifibrinolíticos, flebotomia e uso de *cell saver* devido à falta de critérios para indicação da transfusão, mesmo em pacientes sem alterações na coagulação.

Poucos estudos (MARCEL *et al.*, 1996; HUETE *et al.*, 1997; BOYLAN *et al.*, 1996) apontaram a utilização de CRIO, demonstrando subutilização deste hemocomponente.

Boer (2008) relatou aumento de 0% para 36% do número de pacientes que foram submetidos ao TH sem uso de nenhum CH durante a operação, no período entre 1989-1996 e 1997-2004, percentual semelhante ao encontrado na população estudada no HC no período de 2001 a 2004.

Nos últimos 20 anos, houve redução importante da transfusão, com médias de 43 CH e 41 PFC por paciente (BUTLER *et al.*, 1985) para apenas 0,3 unidades de CH por paciente, sem utilização de PFC (MASSICOTTE *et al.*, 2005b). Aliado ao aprimoramento das técnicas cirúrgicas-anestésicas, o maior conhecimento das complicações relacionadas às hemotransfusões contribuiu para o uso mais racional dos hemocomponentes.

6.3 Análise do panorama relacionado à mortalidade pós-operatória

6.3.1 Análise do tempo de acompanhamento e distribuição dos óbitos

O tempo de acompanhamento dos pacientes variou de 2 a 2.884 dias, com média de 1.854,62 dias (DP 985,84) e mediana de 2.196 dias. Esta variação se deveu à interrupção do acompanhamento após o óbito dos pacientes.

Durante o período do estudo 22 pacientes (23,7%) faleceram, com sobrevida variando de dois a 1.495 dias, média de 189,77 dias (DP 357,06) e mediana de 25 dias. A maioria (59,0%) faleceu nas quatro primeiras semanas (APÊNDICE B). Este

é o período de maior risco de óbito após o TH (FIG. 2). As principais causas de óbito precoce são septicemia e não funcionamento do enxerto, enquanto que as tardias são malignidade, rejeição do enxerto e cardiovasculares. A sobrevida em 30 dias, um e cinco anos, foi de 86,0%, 81,0% e 76,0% respectivamente, comparável a centros com grande experiência em TH (TAB. 13) e superior à média nacional (ABTO, 2008). Porém esta comparação possui limitações, visto que, diferentemente dos demais estudos, foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos, retransplante, hepatite fulminante e óbito cirúrgico ou nas primeiras 24 horas da operação.

TABELA 13 – Percentual de sobrevida após o transplante hepático

| Sobrevida(%) | | | Cidade | Ano |
|--------------|-------|--------|-----------------------|-----------|
| 30 dias | 1 ano | 5 anos | | |
| 86,0 | 81,0 | 76,0 | Belo Horizonte | 2001-2004 |
| ... | 81,9 | ... | Montreal | 1998-2002 |
| ... | 86,0 | ... | Montreal | 2002-2007 |
| ... | 84,0 | 76,0 | Groningen | 1989-2004 |
| ... | 91,8 | ... | Durham | 1998-2001 |
| ... | 69,7 | 62,8 | Pittsburgh | 1982-1985 |
| ... | 83,0 | 72,0 | Pittsburgh | 1991-2002 |
| 86,7 | 75,7 | ... | São Paulo | 2003-2004 |
| ... | 64,3 | 55,0 | Média nacional (ABTO) | 1995-1999 |
| ... | 72,3 | 62,8 | Média nacional (ABTO) | 2000-2004 |

... dado não disponível Fonte : ABTO – Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

A distribuição dos óbitos neste estudo foram: três (13,6%) cardiovasculares, seis (27,3%) cirúrgicas, oito (36,4%) inflamatórias e cinco (22,7%) outras. Segundo relatório da ABTO (2008), nos últimos dez anos no Brasil, 18,0% dos óbitos foram

por causa cardiovascular, 12,0% cirúrgicas, 38,0% inflamatórias e 32,0% outras causas.

6.3.2 Análise das curvas de sobrevida de acordo com a transfusão de hemocomponentes

A transfusão transoperatória de CH não se associou a alteração da sobrevida dos pacientes submetidos ao TH. Contudo os pacientes que receberam cinco ou mais CH até a alta hospitalar apresentaram menor sobrevida (FIG. 4). Diferentemente dos resultados encontrados neste estudo, alguns autores mostraram associação entre transfusão transoperatória de CH e diminuição de sobrevida após TH (BOER *et al.*, 2008, MASSICOTTE *et al.*, 2005; MOR *et al.*, 1993; CACCIARELLI *et al.*, 1999; RAMOS *et al.*, 2003). Porém nenhum trabalho avaliou o impacto da transfusão de CH durante toda a hospitalização na sobrevida após o TH. Estudos recentes demonstraram que a transfusão transoperatória de CH foi a principal variável independente associada à menor sobrevida, enquanto outras variáveis, como gravidade da doença hepática, não apareceram como preditores de mortalidade (RAMOS *et al.*, 2003; CACCIARELLI *et al.*, 1999; BOER *et al.*, 2008; MASSICOTTE *et al.*, 2005; BOYD *et al.*, 2007). Uma revisão sistemática recente (MARIK *et al.*, 2008) demonstrou associação entre transfusão de CH, morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados.

O presente estudo apontou que a transfusão de nove ou mais unidades de PFC tanto no transoperatório ou durante todo o período de internação associou-se a menor sobrevida após o TH (FIG. 5 e 6).

A transfusão de PFC com o objetivo de corrigir defeitos de coagulação não foi associada à diminuição de transfusão de CH durante o TH, pelo contrário; aumentou a necessidade deste hemocomponente e aumentou a mortalidade em um ano (MASSICOTTE *et al.*, 2004). Os mesmos autores (MASSICOTTE *et al.*, 2005b) concluíram que a transfusão de PFC alterou a sobrevida após o TH, porém sem relação com o número absoluto de unidades infundidas. Afirmaram ainda em seu estudo que a transfusão de PFC foi mais deletéria do que a transfusão de CH.

Portanto, a administração profilática de PFC para corrigir alteração de exames laboratoriais não deve ser realizada no TH. Pode-se supor que a correção do distúrbio de coagulação promove trombose vascular no enxerto e diminui a sobrevida, no entanto a correção dos distúrbios de coagulação com PFC não foram avaliados no estudo.

A quantidade de CP transfundida no transoperatório não impactou na sobrevida após o TH, ao contrário do total transfundido até a alta hospitalar (FIG. 8).

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, a transfusão de CP foi identificada como fator de risco independente para pior evolução pós-operatória (SPIESS *et al.*, 2004). Modelos animais têm demonstrado que as plaquetas estão criticamente envolvidas na patogênese da lesão de reperfusão do fígado (SINDRAM *et al.*, 2000). Com base em estudos experimentais, tem sido sugerido que a transfusão de CP deve ser evitada em pacientes submetidos ao TH (BOER *et al.*, 2008). Este mesmo autor concluiu, através de análise multivariada, que as transfusões transoperatórias de CP e CH são fatores de risco independentes para mortalidade em um e cinco anos após o TH.

Atualmente não há evidências de gatilho transfusional para administração de PFC e CP. Contagem de plaquetas inferior a $20.000/\text{mm}^3$ podem ser suficientes para manutenção da hemostasia. Quando necessária a transfusão, deve-se dar preferência a plaquetas preparadas por aférese, uma vez que esta é preparada com plaquetas de apenas um doador (PEREBOOM *et al.*, 2008).

A transfusão de CRIO tanto no transoperatório quanto no período até a alta hospitalar não influenciou a sobrevida após o TH. Este foi o hemocomponente menos utilizado no período do estudo, sendo transfundido em apenas 11,8% dos pacientes no transoperatório e em 20,4% até a alta. Não há estudos na literatura correlacionando o uso de CRIO no TH com menor sobrevida.

Com o intuito de avaliar o efeito aditivo da transfusão dos diferentes hemocomponentes na sobrevida após o TH, elaborou-se uma tabela com pontuação variando de zero a oito, divididos em três grupos (A – 0 pontos, B - 1 a 4 pontos, C 5 a 8 pontos) de acordo com as categorizações realizadas para cada

hemocomponente (TAB. 1) visto que nenhum outro autor havia realizado esta avaliação.

Em relação ao uso acumulado de hemocomponentes no transoperatório, não houve diferença de mortalidade entre os três grupos. Entretanto, quando se avalia o período acumulado até a alta hospitalar, os pacientes que receberam cinco ou mais pontos (grupo C) apresentaram sobrevida inferior aos demais pacientes (FIG. 11 e 12). Esta nova classificação mostrou-se importante, uma vez que demonstra a associação entre menor sobrevida e transfusão de diferentes hemocomponentes. Fato que explica o uso de pequenas quantidades de um único hemocomponente não afetar a sobrevida, ao contrário da associação deste a outros, é a exposição a antígenos de vários doadores.

A transfusão de hemocomponentes pode diminuir a imunidade, propiciando o desenvolvimento de infecções pós-operatórias e falência de múltiplos órgãos (MOORE *et al.*, 1997). Outros autores (OZIER, TWOU, 2008) relatam que o efeito da imunomodulação pode aumentar o risco de lesão pulmonar aguda e desenvolvimento de doenças auto-imunes em longo prazo. Porém não se sabe qual hemocomponente é o mais relacionado a estas complicações.

6.4 Discussão da análise univariada e multivariada

A maioria dos pacientes recebeu alta do CTI em até cinco dias e alta hospitalar em até três semanas. O aumento do tempo de internação no CTI e hospitalar se associaram a maior mortalidade ($p = 0,029$) com *odds ratio* (OR) de 4,68 e 10,74 respectivamente (TAB. 8). Não há como afirmar se o aumento do tempo de internação é causa ou consequência da pior evolução destes pacientes.

O MELD, critério de gravidade para alocação em fila de espera do TH, não se associou à mortalidade após o transplante no HC da UFMG no período do estudo. Diversos estudos são contraditórios quanto à capacidade do MELD de prever mortalidade após o transplante de fígado (HAYASHI *et al.*, ONACA *et al.*, 2003; DESAI *et al.*, 2004; HABIB *et al.*, 2006).

O TEG é capaz de realizar avaliação mais global da coagulação, apresentando diversas vantagens sobre os exames convencionais (TTPa e RNI), como o fato de ser realizado ao lado do paciente e fornecer resultados imediatos (DOUNING *et al.*, 1995), utilizando-se do sangue total e podendo ter a temperatura do teste ajustada de acordo com a temperatura do paciente. Apenas as interações dos fatores da coagulação com o endotélio não são documentadas pelo TEG (RIBEIRO *et al.*, 2006).

Apesar de se saber que as alterações na coagulação dos hepatopatas são muito complexas e que os exames de coagulação habituais não são preditores de sangramento durante o TH (MASSICOTTE *et al.*, 2008; TRIPODI *et al.*, 2007; CALDWELL *et al.*, 2006), é surpreendente o fato dos pacientes com TEG hipocoagulável terem apresentado maior sobrevida (TAB. 8), com OR 0,308, ($p = 0,029$).

Nenhum estudo realizado previamente havia correlacionado o perfil tromboelastográfico com mortalidade pós-operatória. Talvez os pacientes com TEG hipocoagulável apresentem menor ativação do sistema inflamatório e menor incidência de trombose vascular. Todavia estudos prospectivos, controlados, randomizados e multicêntricos são necessários para confirmar esta hipótese.

A disfunção renal pré-operatória, comum nos hepatopatas, com incidência variando de 10,0% a 33,0% (NAIR *et al.*, 2002; AFONSO *et al.*, 2008) está associada a maior necessidade de hemodiálise pós-operatória, não funcionamento primário do fígado e aumento de mortalidade (NAIR *et al.*, 2002; BIANCOFIORE e DAVIS, 2008). A disfunção renal pré-operatória é fator de risco para disfunção renal após o TH (JUNGE *et al.*, 2006), e esta, por sua vez, exerce grande influência na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes transplantados. De forma similar a outros estudos, a disfunção renal pré-operatória associou-se à menor sobrevida após o TH (TAB. 8), com risco de óbito em cinco anos após o TH aumentado em 4,6 vezes quando comparado aos pacientes sem acometimento da função renal.

A sobrevida de acordo com a etiologia da doença hepática de base foi semelhante à publicada por outro autor (ADLER *et al.*, 1988). Portanto os pacientes com doença parenquimatosa estão sob maior risco de óbito após TH do que aqueles com doença colestática.

A falta de associação entre gênero e idade do receptor com sobrevida após TH encontrada neste estudo também foi relatada pela ABTO (2008).

A análise univariada, realizada pelo teste exato de Fisher, encontrou associação entre a transfusão de CH, PFC e CP até a alta hospitalar com mortalidade. O mesmo ocorreu com o somatório dos hemocomponentes até a alta hospitalar. Diferentemente de outros estudos, não foi verificada a associação entre o uso de hemocomponentes no transoperatório com mortalidade. Não há estudos na literatura correlacionando o uso de hemocomponentes durante toda a internação com a sobrevida em cinco anos após TH. O tempo médio de operação no estudo reflete um percentual pequeno (1,5%) do tempo total médio da hospitalização. Durante o período de internação, inúmeras outras variáveis podem influenciar o resultado do TH. A utilização de hemocomponentes durante todo período de internação foi um marcador de sobrevida mais sensível do que apenas a transfusão transoperatória. Durante o TH, a melhor monitorização das coagulopatias e adoção de protocolos transfusionais criteriosos diminuíram o uso de hemocomponentes, apesar das grandes repercussões hemodinâmicas relacionadas à operação. Talvez a falta destas condutas no pós-operatório tenham exposto os pacientes a hemotransfusões desnecessárias e, por isto, tenha ocorrido a associação com diminuição da sobrevida na população avaliada.

Após a dicotomização das variáveis (transfusão vs não transfusão) para o cálculo do OR (TAB. 10), a transfusão de CP e infusão acumulada de hemocomponentes até a alta não se associaram à mortalidade, ao contrário do uso isolado de CH (OR 1,39) e de PFC (OR 4,16), considerando toda a internação. De maneira semelhante à publicada por MASSICOTTE *et al.* (2005b), a transfusão de PFC apresentou maior associação com mortalidade do que o CH.

Para o modelo de regressão logística foram selecionadas todas as variáveis cujo valor p foi menor ou igual a 20%. Embora o nível de significância adotado para validar a associação entre as variáveis seja de 5% para o modelo de regressão logística, incluiu-se inicialmente as variáveis que tiveram valor p até 20%. A razão disso é que, em conjunto com outras variáveis, uma variável cujo valor p da análise univariada ficou entre 5% e 20% pode ser mais importante para o modelo do que uma variável cuja análise apresentou p menor que 5%. O teste de Hosmer and

Lemeshow mostrou que o modelo é adequado. Para predição, o modelo conseguiu prever 96% das observações do banco, sendo o acerto dos óbitos de 80% e a dos não óbitos de 98,2%. Esse modelo se baseou em apenas 62 dos 93 dos pacientes transplantados (sendo cinco óbitos e 57 não óbitos) visto que, para modelagem, não podem haver dados faltantes em nenhuma variável.

O modelo, que numa primeira análise se mostrou satisfatório devido aos percentuais de predição, se revelou inadequado, já que todas as variáveis foram consideradas não significativas para o modelo e o OR zero para muitas delas.

Concluiu-se, portanto, que o modelo não deve ser usado para fazer predições nesta amostra, uma vez que todas as variáveis foram consideradas “dispensáveis”. Isso pode ter acontecido devido a uma série de fatores:

- Casuística pequena (93).
- Grande número de dados faltantes (31). Todos os pacientes que não apresentaram informação em pelo menos uma categoria foram excluídos da análise. Parte dos dados foram coletados através de busca de dados nos prontuários, mas nem todas as informações necessárias para o estudo constavam nos mesmos. O próprio óbito no CTI ou durante a internação provocou dado faltante, visto que, neste caso, não houve alta hospitalar, e, portanto, por definição, não houve como analisar o tempo de internação hospitalar.
- Apenas 22 óbitos entre os 93 transplantados e ainda apenas cinco óbitos com informações completas para a modelagem.
- Multicolinearidade que acontece quando as variáveis são correlacionadas de tal maneira que quando juntas em um mesmo modelo estas se anulam.
- Associação do óbito com outras variáveis não coletadas: idade do doador, sódio pré-operatório do receptor, tempo de isquemia fria e quente, diferenças no grau de experiência dos oito cirurgiões e 12 anestesiológicos envolvidos nos transplantes, real necessidade de transfusão no momento da decisão, cirurgia abdominal prévia, esquema de imunossupressão utilizado, disfunção renal pós-operatória entre outras.

A natureza retrospectiva da pesquisa impõe limitações aos resultados. Apesar destas limitações, o resultado do estudo alerta para a análise prudente da relação risco - benefício ao se indicar transfusão de hemocomponentes no TH.

Estudos prospectivos futuros poderão verificar se adoção de condutas no pós-operatório do TH como utilização da tromboelastografia e protocolos transfusionais bem definidos se associarão a aumento da sobrevida.

7 – CONCLUSÕES

Nesta casuística de adultos submetidos ao TH no HC-UFMG:

- A transfusão transoperatória de hemocomponentes não se associou à diminuição da sobrevida em cinco anos.
- A transfusão de CH, PFC e CP isoladamente ou associados até a alta hospitalar se correlacionou com a diminuição da sobrevida em cinco anos.
- O CRIO, apesar de ser o hemocomponente menos utilizado, foi o único não associado à diminuição da sobrevida em cinco anos, em nenhum momento da internação hospitalar.
- O maior tempo de internação pós-operatória no CTI e hospitalar, disfunção renal pré-operatória e doenças parenquimatosas são marcadores para menor sobrevida em cinco anos após o TH.
- O perfil tromboelastográfico hipocoagulável associou-se a maior sobrevida em cinco anos após o TH.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrahams JM, Torchia MB, Mcgarvey M, et al. Perioperative assessment of coagulability in neurosurgical patients using thromboelastography. *Surg Neurol* 2002;58:5-12.
- Adler M, Gavalier JS, Duquesnoy R, et al. Relationship between the diagnosis, preoperative evaluation and prognosis after orthotopic liver transplantation 1988;208:196-202.
- Afonso RC, Hidalgo R, Zirstrasse MPVC, et al. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc* 2008;40:808-10.
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002;1:83-96.
- Anderson L, Quasim I, Soutar R. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006;16:31–39.
- ASA guidelines. Disponível em: <http://www.asahq.org/publicationsandservices/transfusion.pdf>. Acesso em: 20 jun.2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. *Reg Bras Transp* 2008;2:10-11.
- Avidan MS, Alcock EL, Da FJ, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:178–86.
- Avidan MS, DaFonseca J, Parmar K, et al. The effects of aprotinin on thromboelastography with three different activators. *Anesthesiology* 2001; 95:1169-74.
- Baulby PJ, Thick M. Reversal of post reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1994;73:840-42.
- Biancofiore G, Davis CL. Renal dysfunction in the perioperative liver period, *Transpl Proc* 2008;13:291-97.
- Boer MT, Christensen MC, Amussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008;106:32–44.

- Boks AL, Brommer EJ, Schalm SE, et al. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986;6:79-85.
- Boyd SD, Stenard F, Lee DK, et al. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2007;13:1654–61.
- Brems JJ, Hiatt JR, Colonna JD, et al. Variables influencing the outcome following orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1987;122:1109–11.
- Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 2003;289:959–62.
- Butler P, Israel L, Nusbacher J, et al. Blood transfusion in liver transplantation. *Transfusion* 1985;25:120-23.
- Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg* 1999;134:25–29.
- Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation in liver disease group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-46.
- Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, et al. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. *Liver Transplant* 2004;10:289-94.
- Chalasani N, Dahi C, Fracois F, et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:653-59.
- Coakley M, Reddy K, Mackie I, et al. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:548–53.
- Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A, et al. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:97–104.

- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32:39–52.
- Dalmau A, Sabate A, Koo M et al. Prophylactic use of tranexamic acid and incidence of arterial thrombosis in liver transplantation. *Anesth Analg* 2001;93:514-19.
- Desai NM, Mange KC, Crawford MD et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 2004;77:99-106.
- Di NM, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028–40.
- Downing LK, Ramsay MAE, Swygert TH et al. Temperature corrected thromboelastography in hypothermic patients. *Anesth Analg* 1995;81:608-11.
- Dupont J, Messiant F, Declerck N, et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg* 1996;83: 681-86.
- Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388-93.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
- Frasco PE, Poterack KA, Hentz JG, et al. A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation relationship to model of end-stage liver disease score and baseline coagulation status. *Anesth Analg* 2005;101:30–37.
- Garg RK. Anesthetic Considerations in Patients with Hepatic Failure. *Internat Anesth Clin* 2005;43:45-63.
- Gerlach H, Slama K, Bechstein W et al. Retrospective statistical analysis of coagulation parameters after 250 liver transplantations. *Seminars in Thromb Haemost* 1993;19:223-32.
- Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Expert Working Group. *Can Med Assoc J* 2008;156:S1–S24.
- Habib S, Berk B, Chang CH et al. Meld and Prediction of post liver transplantation survival. *Liver Transplant* 2006;12:440-47.

- Hayashi PH, Forman L, Steinberg T et al. Model for end stage liver disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:737-40.
- Hendriks HG, Van der Merr J, de Wolf JT, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical reintervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;17:673-78.
- Hofer CK. Platelet function monitoring with the Sonoclot analyzer after in vitro tirofiban and heparin administration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1314–22.
- Ingeberg S, Jacobsen P, Fischer E et al. Platelet aggregation and release of ATP in patients with hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:285-88.
- Junge G, Schewior LV, Kohler S et al. Acute renal failure after liver transplantation: incidence, etiology, therapy and outcome. *Transplant Proc* 2006;38:723-24.
- Kang Y, Martin DJ, Marques J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-96.
- Kang Y. Coagulation and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:2001–05.
- Kattner SC, Pollak A, Zimpfer M. Heparinase modified thromboelastography in term and preterm neonates. *Anesth Analg* 2004;98:1650-52.
- Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, et al. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1918-22.
- Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion- related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774–89.
- Kosek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:401-15.
- Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:973-79.

- Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haem* 2005;27:81-90.
- Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography. *Br J Anaesth* 1992;69:307-13.
- Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc* 2007;39:3207–13.
- Marcel RJ, Stegall WC, Suit T, et al. Continuous small dose aprotinin controls fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Cardiov Anesth* 1996; 82:1122-25.
- Marik PE, Howard HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;9:2667-74.
- Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85:956–62.
- Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, et al. Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. *Can J Anesth* 2005a;52:545-46.
- Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, et al. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth* 2005b;52:148–55.
- Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, et al. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg* 2004;98:1245–51.
- McKenzie ME, Gurbel PA, Levine DJ, et al. Intraoperative resource utilization in anesthesia for liver transplantation in the United States: a survey. *Anesth Analg* 2003;97:21–28.
- Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997;132:620-25.
- Mor E, Jennings L, Gonwa TA, et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:219–27.
- Nair S, Verma S, Thuluvath P. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-85.

- Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:117-23.
- Ozier Y, LeCam B, Chatellier G, et al. Intraoperative risk factors. *Anesth Analg* 1995;81:1142-47.
- Ozier Y, Pessione F, Samain E, et al. French study group on blood transfusion in liver transplantation. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 2003;97:671-79.
- Pereboom ITA, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe? *Liver Transpl* 2008;14:923–31.
- Planinsic RM, Van der Meer J, Tests G, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11:895-00.
- Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. An Updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2008;105:198–208.
- Raghavan M, Marik PE: Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005;127:295–307.
- Ramos E, Dalmau A, Sabate A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003;9:1320–27.
- Ramsay M, Randall H, Burton E. Intravascular thrombosis and thromboembolism during liver transplantation: antifibrinolytic therapy indicated? *Liver Transpl* 2004;10:310-14.
- Reyle-Hahn M, Rossaint R. Coagulation techniques are not important in directing blood product transfusion during liver transplantation. *Liver Transpl* 1997;6:655-59.
- Ribeiro DD. Associação do Diagnóstico Etiológico, Classificação de CHILD, Presença ou não de Ascite e Coagulograma com Perfil Tromboelastográfico Pré Operatório de Pacientes Submetidos a Tranplante Hepático. 2006. 79f. Dissertação (Mestrado: área de concentração: Gastroenterologia). Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, 2006.

- Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. *Journ Thromb Haemost* 2007;5:289-95.
- Samonankis DN Management of portal hypertension. *Postgrad Med J* 2004;80:634-41.
- Schoroeder RA, Collins BH, Newhall T, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 18:438-41.
- Sharma S, Vera R, Stegal W et al. Management of a postpartum coagulopathy using thromboelastography. *J Clin Anesth* 1997;9:243-47.
- Showstack J, Katz PP, Lake JR, et al. Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. NIDDK Liver Transplantation Database Group. *JAMA* 1999;281:1381–86.
- Sindram D, Porte RJ, Hoffman MR, et al. Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of the cold ischemic rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:183-91.
- Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052–57.
- Spiess BD, Royston D, Levy JH et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transplantation* 2004; 44:1143-48.
- Stahl R, Duncan A, Hooks M et al. A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990;12:553-58.
- Steib A, Gengenwin N, Freys G et al. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1994;73:645-48.
- Teixeira AC, Souza FF, Mota GA. Transplante hepático. Expectativas com escore MELD para alocação de fígado no Brasil. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2006;21:12-14.
- Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al: Transfusion- related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005;33:721–26.

- Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J. Hepatol* 2007;46:727-33.
- Vamvakas E, Blajchman M. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21:327–48.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499–507.
- Yost CS, Matthay MA, Gropper MA. Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation: a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest* 2001;119:219–23.

9 – ANEXOS

9.1 ANEXO A - Protocolo de reposição de componentes do sangue e terapêutica farmacológica da hemostasia durante transplante hepático

| | |
|-------------------------------|---|
| CH | Hematócrito < 30% ou Hemoglobina < 9 g/dl |
| PFC (2-4 U) | 30 min antes da canulação de artérias e veias centrais (se necessário) |
| PFC (1 U/10 kg) | Sangramento difuso e TEG hipocoagulável |
| Plaquetas (1U/10 kg) | Plaquetas < 30.000/mm ³ ; MA < 40 mm e sangramento difuso |
| Crioprecipitado | (1U/4kg) fibrinogênio < 0,2 g/dl; a < 40 ^o e sangramento difuso persistente |
| Ácido -amino capróico | se A ₆₀ /MA < 0,85 e teste positivo ao TEG (250 mg) |
| Protamina | 50 mg dose única, após reperfusão, se TTP >50, TP >17, r (TEG) prolongado |
| Fator VIII (Unidades) | Antes da indução: Aumento de porcentagem de atividade x Peso x 0,4 Manutenção: até reperfusão 2 U/kg/h após reperfusão: 1 U/kg/h |
| Fator IX (Unidades) | Antes da indução: Aumento de porcentagem de atividade x Peso |
| Complexo protrombínico | Necessidade de reposição de fatores de coagulação, porém com restrição de volume Dose: variação da atividade de protrombina x peso x 1,2 |

9.2 APÊNDICE A - Modelo de regressão logística

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95,0% C.I. for EXP(B) | |
|------------------------|---------|-----------|-------|----|-------|-------------|-----------------------|----------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| DIAS CTI (1) | -17,889 | 4264,608 | 0 | 1 | 0,997 | 0 | 0 | . |
| DIAS INTERNACAO (1) | -1,018 | 2,305 | 0,195 | 1 | 0,659 | 0,361 | 0,004 | 33,107 |
| TEG CAT (1) | -0,281 | 1,305 | 0,046 | 1 | 0,83 | 0,755 | 0,058 | 9,758 |
| FUNÇÃO RENAL. (1) | -0,989 | 1,298 | 0,581 | 1 | 0,446 | 0,372 | 0,029 | 4,734 |
| CH ACUM ALTA | | | 0 | 2 | 1 | | | |
| CH ACUM ALTA (1) | -16,505 | 8704,196 | 0 | 1 | 0,998 | 0 | 0 | . |
| CH ACUM ALTA (2) | 16,25 | 4264,608 | 0 | 1 | 0,997 | 11412269,66 | 0 | . |
| PFC ACUM ALTA | | | 0 | 2 | 1 | | | |
| PFC ACUM ALTA (1) | -32,884 | 7023,661 | 0 | 1 | 0,996 | 0 | 0 | . |
| PFC ACUM ALTA (2) | -51,738 | 11188,605 | 0 | 1 | 0,996 | 0 | 0 | . |
| PLAQ ACUM ALTA | | | 0 | 2 | 1 | | | |
| PLAQ ACUM ALTA (1) | 33,505 | 7023,661 | 0 | 1 | 0,996 | 3,55577E+14 | 0 | . |
| PLAQ ACUM ALTA (2) | -15,835 | 7165,042 | 0 | 1 | 0,998 | 0 | 0 | . |
| Constante | 0,369 | 1,845 | 0,04 | 1 | 0,841 | 1,447 | | |

9.3 APÊNDICE B – Sobrevida após o transplante hepático

| Dias para óbito | Sobrevida acumulada | Acumulativo de eventos |
|-----------------|---------------------|------------------------|
| 2 | 0,978 | 2 |
| 3 | 0,968 | 3 |
| 7 | 0,957 | 4 |
| 9 | 0,946 | 5 |
| 12 | 0,935 | 6 |
| 16 | 0,925 | 7 |
| 17 | 0,903 | 8 |
| 17 | 0,903 | 9 |
| 18 | 0,892 | 10 |
| 23 | 0,882 | 11 |
| 27 | 0,871 | 12 |
| 28 | 0,86 | 13 |
| 44 | 0,849 | 14 |
| 47 | 0,839 | 15 |
| 48 | 0,828 | 16 |
| 235 | 0,817 | 17 |
| 402 | 0,806 | 18 |
| 502 | 0,796 | 19 |
| 538 | 0,785 | 20 |
| 683 | 0,774 | 21 |
| 1495 | 0,763 | 22 |
| 1889 | 0,763 | 22 |
| 1892 | 0,763 | |
| etc... | | |
| 2872 | 0,763 | 22 |
| 2884 | 0,763 | 22 |



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Marcelo Dias Sanches, Francisco Ricardo Marques Lobo, Agnaldo Soares Lima, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“USO DE HEMOCOMPONENTES E SOBREVIDA APÓS TRANPLANTE HEPÁTICO”**, apresentada pelo mestrando **BRUNO SALOMÉ DE MORAIS** para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 12 de Janeiro de 2010.

Prof. Marcelo Dias Sanches
Orientador

Prof. Francisco Ricardo Marques Lobo

Prof. Agnaldo Soares Lima



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA CENTÉSIMA QUINQUAGÉSSIMA DECIMA PRIMEIRA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, do aluno **BRUNO SALOMÉ DE MORAIS**, Às quatorze horas do **dia doze do mês de Janeiro de dois mil e dez**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação, indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho final intitulado: **“USO DE HEMOCOMPONENTES E SOBREVIDA APÓS TRANPLANTE HEPÁTICO”** requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marcelo Dias Sanches, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marcelo Dias Sanches/Orientador
Prof. Francisco Ricardo Marques Lobo
Prof. Agnaldo Soares Lima

Instituição: UFMG
Instituição: FAMERP
Instituição: UFMG

Indicação: aprovado
Indicação: aprovado
Indicação: aprovado

Pelas indicações, o candidato foi considerado aprovado.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 12 de Janeiro de 2010.

Prof. Marcelo Dias Sanches/Orientador _____

Prof. Francisco Ricardo Marques Lobo _____

Prof. Agnaldo Soares Lima _____

Prof. Edson Samesima Tatsuo/Coordenador _____

PROF. EDSON SAMESIMA TATSUO
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas
à Cirurgia e à Oftalmologia
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e o campo do Coordenador.

Bruno
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

