DAVID SILVEIRA MARINHO

**Exames convencionais da coagulação como variáveis
preditoras da indicação de transfusão de plasma fresco
congelado durante o transplante de fígado**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Joel Avancini Rocha
Filho

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marinho, David Silveira

Exames convencionais da coagulação como variáveis preditoras da indicação de transfusão de plasma fresco congelado durante o transplante de fígado / David Silveira Marinho. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientador: Joel Avancini Rocha Filho.

Descritores: 1.Cirrose hepática 2.Transplante de fígado 3.Transtornos da coagulação sanguínea 4.Testes de coagulação sanguínea 5.Valor preditivos dos testes 6.Tranfusão de componentes sanguíneos

USP/FM/DBD-111/15

Este trabalho é dedicado:
Aos meus pais, Sílvia e Donaldo, que guiaram,
incentivaram e viabilizaram esta caminhada.
À minha esposa, Juliana, por me acompanhar,
estimular e compreender os incontáveis sacrifícios
necessários para aqui chegar.

AGRADECIMENTOS

A Deus, porque poucas pessoas têm as oportunidades necessárias para desenvolver uma tese de doutorado. Mais privilegiados ainda são aqueles que, como eu, percorrem esta longa jornada contando com o apoio incondicional dos que os cercam.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, pela grande oportunidade proporcionada em minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. Joel Avancini Rocha Filho, pela orientação, pela experiência e pelos ensinamentos transmitidos na confecção desta tese.

À Profa. Dra. Cláudia Regina Fernandes, visionária, pioneira da anestesia em transplante hepático no Ceará, idealizadora deste estudo, amiga e minha grande referência na carreira acadêmica.

À Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela dedicação a este conceituado programa.

Aos funcionários da secretaria do Programa de Pós-graduação em Anestesiologia da FMUSP, pelo suporte e pela atenção que me dispensaram nos últimos anos.

À Biblioteca da FMUSP e aos amigos Eduardo Lima da Rocha e Amir Mohamed El Shahawy, pelo suporte bibliográfico indispensável para o desenvolvimento deste estudo.

Aos Drs. José Huygens Parente Garcia e João Batista Marinho de Vasconcelos, exímios cirurgiões e admiráveis desbravadores do transplante hepático no estado do Ceará.

Às famílias cearenses que, em momento de dor intensa, deixaram prevalecer a solidariedade, doaram os órgãos de seus entes queridos e permitiram a consolidação de um dos mais profícuos programas de transplante hepático do país.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo geral	8
2.2 Objetivos específicos	8
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	10
3.1 Papel do fígado na hemostasia	10
3.2 A hemostasia no paciente cirrótico	11
3.2.1 Fatores pró-coagulantes e anticoagulantes	11
3.2.2 Fibrinogênio	12
3.2.3 Plaquetas	13
3.2.4 Hiperfibrinólise	14
3.2.5 Mecanismos fisiopatológicos adicionais.....	16
3.2.5.1 Infecção, endotoxemia e heparinoides endógenos.....	16
3.2.5.2 Insuficiência renal	17
3.2.5.3 Disfunção endotelial.....	18
3.2.6 Rebalanceamento da hemostasia.....	19
3.3 Sangramentos durante o transplante de fígado (mecanismo e impacto).....	20
3.3.1 Dificuldades anatômicas	20
3.3.2 Comprometimento dos pré-requisitos básicos para a hemostasia.....	20
3.3.2.1 Hipotermia.....	21
3.3.2.2 Acidose	22
3.3.2.3 Hipocalcemia	22
3.3.2.4 Hemodiluição	23
3.3.3 Comportamento hemostático durante o TOF.....	24

3.3.3.1 Fase pré-anepática	25
3.3.3.2 Fase anepática	25
3.3.3.3 Reperusão e seus momentos iniciais	26
3.3.3.4 Fase neo-hepática	27
3.3.3.5 Liberação de fatores heparinoides	28
3.4 Avaliação convencional da coagulação	30
3.5 Avaliação global da coagulação	34
3.6 Histórico dos gatilhos tradicionais na transfusão de plasma em cirróticos	36
3.7 Papel dos exames laboratoriais nas políticas transfusionais	39
4 MÉTODO	42
4.1 Participação e desenho do estudo	42
4.2 Técnica cirúrgica, manejo anestésico e monitorização intraoperatória.....	42
4.3 Monitorização laboratorial	44
4.4 Análise das amostras de sangue	45
4.5 Monitorização da coagulação	45
4.6 Pré-requisitos para hemostasia eficiente	46
4.7 Diagnóstico e manejo dos defeitos hemostáticos	46
4.7.1 Gatilho transfusional	46
4.7.2 Seleção de hemocomponentes.....	47
4.7.3 Dose inicial dos hemocomponentes	47
4.7.4 Protamina.....	48
4.8 Análise das variáveis preditoras da indicação de transfusão de PFC durante o TOF	48
4.9 Resultados pós-operatórios	49
4.10 Análise estatística.....	49
5 RESULTADOS	52
5.1 Participação no estudo.....	52
5.2 Caracterização da população e dos resultados pós-operatórios	53
5.3 Comportamento dos ECC durante o TOF	57
5.4 Análise multivariada para prever o uso de PFC durante o TOF	59
5.5 Desempenho dos ECC para prever o uso de PFC durante o TOF	60
6 DISCUSSÃO.....	65

7 CONCLUSÕES.....	79
8 ANEXOS.....	81
Anexo A - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC	81
Anexo B - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP	83
Anexo C - Fluxograma de coleta de dados.....	84
Anexo D - Comportamento dos ECC durante o TOF	85
9 REFERÊNCIAS	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Difosfato de Adenosina
AICF	Coagulação Intravascular Acelerada e Hiperfibrinólise
AUC	Área sob a Curva ROC
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
ECC	Exames Convencionais da Coagulação
FiO₂	Fração Inspirada de Oxigênio
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
INR	Relação Normalizada Internacional
ISI	Índice de Sensibilidade Internacional
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
NO	Óxido Nítrico
PAI-1	Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio
PaO₂	Pressão de Oxigênio no Sangue Arterial
PFC	Plasma Fresco Congelado
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
TAFI	Inibidor da Fibrinólise Ativável por Trombina
TEG	Tromboelastografia
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
TOF	Transplante Ortotópico de Fígado
TP	Tempo de Protrombina
TP%	Percentual de Atividade da Protrombina
tPA	Ativador Tecidual do Plasminogênio
TPO	Trombopoietina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ativação e inibição da fibrinólise	15
Figura 2	Fluxograma de participação no estudo	52
Figura 3	Função de sobrevida dos pacientes pelo método de Kaplan-Meier, segundo o uso de PFC	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e cirúrgicas dos pacientes estudados.....	53
Tabela 2	Características laboratoriais dos pacientes estudados	54
Tabela 3	Características transfusionais dos pacientes estudados	55
Tabela 4	Características dos doadores envolvidos com os pacientes transplantados avaliados	56
Tabela 5	Resultados pós-operatórios avaliados nos pacientes estudados	56
Tabela 6	Descrição dos exames convencionais da coagulação, segundo uso de PFC e momentos da cirurgia	58
Tabela 7	Resultado das análises de variâncias para comparação de exames convencionais da coagulação segundo uso de PFC e momentos da cirurgia	59
Tabela 8	Resultado da regressão logística múltipla das características basais para prever uso de PFC durante a cirurgia	60
Tabela 9	Melhores pontos de corte pré-operatórios para discriminar a indicação do uso de PFC em qualquer momento da cirurgia	61
Tabela 10	Curvas ROC relativas à <i>performance</i> dos ECC em prever a indicação da transfusão de PFC em qualquer momento da cirurgia	61
Tabela 11	Curvas ROC relativas à <i>performance</i> dos ECC em prever a indicação da transfusão de PFC na fase do TOF subsequente à aferição	62
Tabela 12	Melhores pontos de corte dos ECC e valores de corte dos ECC associados a uma especificidade de 90%, conforme extraído das curvas ROC da Tabela 11	63
Tabela 13	Resultado das comparações múltiplas para TP% segundo uso de PFC e momentos da cirurgia	85

Tabela 14	Resultado das comparações múltiplas para INR segundo uso de PFC e momentos da cirurgia	86
Tabela 15	Resultado das comparações múltiplas para TTPa segundo uso de PFC e momentos da cirurgia.....	87

RESUMO

Marinho DS. *Exames convencionais da coagulação como variáveis preditoras da indicação de transfusão de plasma fresco congelado durante o transplante de fígado* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: sangramento por coagulopatia é problema comum durante o transplante hepático (TH). O uso adequado da monitorização da coagulação pode reduzir a transfusão de hemocomponentes, como o Plasma Fresco Congelado (PFC). Exames Convencionais da Coagulação (ECC), tais como Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), são os testes mais amplamente utilizados para monitorizar a coagulação durante o TH, mas algumas limitações têm sido apontadas acerca do seu uso em pacientes cirróticos. **OBJETIVO:** investigar o uso de ECC como variáveis preditoras da indicação de transfusão de PFC durante o TH em pacientes cirróticos. **MÉTODO:** analisou-se coorte histórica de 297 transplantes hepáticos com enxertos provenientes de doadores cadáveres. Foram incluídos receptores cirróticos de uma única instituição durante nove anos (2002-2010). A infusão profilática de ácido épsilon-aminocaproico (20 mg/kg/h) e outros pré-requisitos hemostáticos foram mantidos na cirurgia. O TP [expresso na forma de Percentual de Atividade da Protrombina (TP%) e de Relação Normalizada Internacional (INR)] e o TTPa foram medidos no pré-operatório e no fim de cada fase do TH. Os participantes só receberam transfusão de PFC quando se diagnosticou coagulopatia, independentemente dos resultados dos ECC. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, de acordo com a ocorrência de transfusão intraoperatória de PFC. Examinou-se o comportamento dos resultados dos ECC durante a cirurgia. Analisaram-se os fatores de risco para a transfusão de PFC por análises uni e multivariada. Os resultados pós-operatórios de ambos os grupos foram comparados. A acurácia dos ECC para predizer o uso de PFC em cada fase da cirurgia foi investigada por curvas ROC. Além disso, pontos de corte dos ECC não associados à coagulopatia foram calculados para cada fase da cirurgia. **RESULTADOS:** a análise multivariada demonstrou que hematócrito pré-operatório (*odds ratio* [OR] = 0,90, $P < 0,001$), fibrinogênio pré-operatório (OR = 0,99, $P < 0,001$) e ausência de carcinoma hepatocelular (OR = 3,57, $P = 0,004$) foram as únicas variáveis preditoras independentes para a transfusão de PFC durante o TH. As mortalidades precoce e tardia, a permanência em UTI e a incidência de reoperações por sangramento microvascular foram semelhantes entre os grupos. Os ECC demonstraram baixa acurácia global

para a predição de transfusão de PFC durante o TH (as áreas sob as curvas ROC não chegaram a 70%, independentemente do teste da coagulação e do momento da aferição). Pontos de corte de ECC com alta especificidade para a não transfusão de PFC foram determinados em cada fase do TH para TP% (39,4, 27,8 e 20,3), INR (2,14, 2,62 e 3,52) e TTPa (50,5, 80,2 e 119,5 segundos). **CONCLUSÕES:** os únicos preditores independentes para a transfusão de PFC durante o TH foram hematócrito pré-operatório, fibrinogênio pré-operatório e ausência de carcinoma hepatocelular. Os ECC demonstraram baixa correlação com a transfusão intraoperatória de PFC, independentemente do momento da coleta ou dos pontos de corte adotados.

Descritores: Cirrose Hepática; Transplante de Fígado; Transtornos da Coagulação Sanguínea; Testes de Coagulação Sanguínea; Valor Preditivo dos Testes; Transfusão de Componentes Sanguíneos.

SUMMARY

Marinho DS. *Conventional coagulation assays as predictors of indication of fresh frozen plasma transfusion during liver transplantation* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

BACKGROUND & AIMS: Bleeding due to coagulopathy is a common problem during liver transplantation (LT). Coagulation monitoring may reduce transfusion of blood components, including Fresh Frozen Plasma (FFP). Conventional coagulation assays (CCA), like Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), are the most widely employed tests to monitor coagulation during LT, but some limitations have been assigned to their use in cirrhotic patients. This study investigated the predictive value of these blood coagulation tests in predicting FFP transfusions during LT in cirrhotic patients.

METHODS: This historical cohort study analyzed 297 isolated, deceased donor LTs performed in cirrhotic patients from a single institution during a nine-year period (2002 – 2010). Prophylactic infusion of epsilon-aminocaproic acid [EACA] (20 mg/kg/h) and other hemostatic requirements were maintained intraoperatively. PT [expressed as Activity Percentage (PT%) and International normalized ratio (INR)] and aPTT [expressed in seconds] were measured preoperatively and by the end of each phase of LT. Hemostatic blood components were transfused only in case of coagulopathy. Patients were divided in two groups according to intraoperative FFP transfusion: FFP group and Non-FFP group. Behavior of CCA results during LT were examined in both groups. Univariate and multivariate analyses of risk factors associated with FFP transfusion were performed. Post-operative outcomes were compared between groups. Accuracy of CCA to predict FFP transfusions was investigated using receiver operating characteristic (ROC) curves. Also, alert values of CCA unassociated with coagulopathy in each phase of surgery were calculated.

RESULTS: Multivariate analysis showed that preoperative hematocrit (odds ratio [OR] = 0.90, $P < 0.001$), preoperative fibrinogen (OR = 0.99, $P < 0.001$) and absence of hepatocellular carcinoma (OR = 3.57, $P = 0.004$) were the only significant predictors for FFP transfusion. Short- and long-term survival, ICU stay and incidence of early reoperations for bleeding were similar between the groups. CCA demonstrated poor overall accuracy for predicting FFP transfusions (area under the ROC curves did not reach 0.70, irrespective of assay and of phase of sampling). High-specificity values of CCA unassociated with coagulopathy in each of 3 phases of LT were identified for INR (2.14, 2.62 and 3.52), PT% (39.4, 27.8 and 20.3%) and aPTT (50.5, 80.2 and 119.5 seconds). **CONCLUSIONS:** the only significant predictors for FFP transfusion were preoperative hematocrit, preoperative fibrinogen and absence of

hepatocellular carcinoma. CCA, regardless of adopted cutoffs and of time of sampling during LT, have poor correlation with intraoperative FFP transfusion.

Descriptors: Liver Cirrhosis; Liver Transplantation; Blood Coagulation Disorders; Blood Coagulation Tests; Predictive Value of Tests; Blood Component Transfusion.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O primeiro transplante ortotópico de fígado (TOF) em humanos foi realizado em 1963 por Thomas Starzl¹. Nos anos seguintes, este procedimento passou a constituir opção curativa para a doença hepática crônica terminal. Entretanto, logo nos primeiros transplantes, as grandes hemorragias demonstraram ser um grande desafio que precisava ser mais bem compreendido para ser superado².

No Brasil, o primeiro transplante de fígado foi realizado em 5 de agosto de 1968, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Até 1972, esta mesma instituição realizou outros quatro transplantes hepáticos, mas em nenhum destes cinco casos iniciais foi alcançada sobrevida a longo prazo. Em 1985, o primeiro transplante de fígado bem-sucedido na América Latina foi realizado também neste mesmo hospital³.

O fígado desempenha papel central na coagulação, e, há mais de um século, sabe-se que o comprometimento da função hepática resulta em anormalidades da hemostasia⁴. Da mesma forma, a maior predisposição a sangramentos no período perioperatório dos pacientes hepatopatas também já vem sendo descrita há algum tempo⁵.

Durante a cirurgia do TOF, não bastassem as anormalidades basais no perfil hemostático dos cirróticos, outras ameaças à coagulação são impostas⁶. Além do comprometimento da hemostasia, dificuldades cirúrgicas também influenciam a magnitude do sangramento, como a vasta proliferação de circulação colateral, o ingurgitamento venoso decorrente da hipertensão portal e a eventual presença de aderências decorrentes de cirurgias prévias⁷. Por estas razões, grandes sangramentos têm sido comuns desde os primeiros transplantes hepáticos até a atualidade.

Quando a coagulação é afetada a níveis críticos, tem início um estado de coagulopatia. Esta síndrome é caracterizada pela incapacidade de formar

coágulos firmes, resultando em sangramento microvascular difuso. Por este motivo, a terapia transfusional constitui o cerne do tratamento desta condição⁸.

Ao longo da primeira metade do século passado, o rol de aplicações clínicas das transfusões experimentou notável ampliação, de forma que o primeiro uso de plasma humano como agente hemostático foi relatado em 1935⁹. Paralelamente a isto, percebeu-se que a terapia transfusional não era inócua, e surgiram os primeiros relatos dos seus efeitos adversos. Àquela época, já se conhecia o risco de as transfusões causarem reações hemolíticas, reações febris não hemolíticas, eventos anafilactoides, sobrecarga circulatória, transmissão de doenças infecciosas e intoxicação pelo citrato¹⁰. Mais recentemente, além destas consequências indesejadas, vários estudos passaram a demonstrar o papel deletério das transfusões na morbimortalidade de pacientes submetidos ao TOF e na sobrevida do enxerto¹¹.

Além das complicações, dos efeitos adversos e do aumento na mortalidade, as transfusões também estão associadas a um aumento na complexidade logística e nos custos do transplante hepático¹².

Por estes motivos, a existência de uma ferramenta acurada para apontar os pacientes mais propensos a terem a indicação de transfusão durante o transplante hepático permitiria:

- Melhor planejamento logístico do hospital e do banco de sangue;
- Redução global de custos;
- Adequação da alocação de recursos humanos e materiais;
- Discriminação entre quais pacientes merecem o emprego de medidas farmacológicas e cirúrgicas para minimizar sangramentos;
- Escolha racional das estratégias de monitorização hemodinâmica e laboratorial utilizadas;
- Para certos grupos de pacientes, poderia influenciar a própria decisão de se submeter à cirurgia¹³.

Além da dificuldade em prever os pacientes mais propensos a receberem transfusões, a anestesia para transplante hepático é, adicionalmente, complicada pela notável heterogeneidade mundial nas práticas transfusionais utilizadas¹⁴. Os conceitos-chave na transfusão de hemocomponentes hemostáticos são transfundir (a) apenas o componente necessário; (b) na menor dose necessária; e (c) no momento adequado. Para alcançar estes objetivos, o manejo da coagulopatia deve ser individualizado para cada paciente e para cada momento. Neste sentido, são necessários gatilhos transfusionais objetivos, acurados e rapidamente disponíveis para orientar a terapia transfusional e para tornar mais homogênea a condução destes pacientes. As incertezas acerca dos melhores gatilhos transfusionais têm forçado anestesiológicos de todo o mundo a empregar gatilhos subjetivos e potencialmente imprecisos (como a inspeção do campo cirúrgico) no manejo hemostático destes doentes.

Por estes motivos, ao longo do desenvolvimento do transplante hepático, tem-se buscado uma ferramenta capaz de prever e orientar a transfusão de hemocomponentes hemostáticos, como Plasma Fresco Congelado (PFC), Concentrado de Plaquetas e Crioprecipitado.

Dentre os programas de transplante, as equipes de transplante hepático apresentam as maiores demandas junto aos bancos de sangue e, dentre os componentes hemostáticos citados acima, o PFC é o mais comumente transfundido nesta população¹⁵. Apesar de tal destaque, ainda há considerável controvérsia acerca da forma como se deve monitorizar o declínio dos fatores da coagulação durante o TOF e de quando deve ser desencadeada a transfusão de PFC¹⁶.

Os testes mais comumente empregados para este propósito seguem sendo o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) e o Tempo de Protrombina (TP)¹⁷. Eles são chamados de “Exames Convencionais da Coagulação” por serem os mais amplamente utilizados, baratos e disponíveis para serviços com diferentes níveis de complexidade. O prolongamento do TP é a anormalidade hemostática mais comumente relatada na doença hepática crônica¹⁸, e este exame pode ser expresso em

segundos, percentual de atividade da protrombina (TP%), razão, ou, ainda, como Relação Normalizada Internacional (INR). Para a realização destes testes, utiliza-se o plasma desprovido de plaquetas, obtido a partir da centrifugação da amostra de sangue dos pacientes. Nestes exames, portanto, a contribuição dos fatores da coagulação para a hemostasia é avaliada excluindo-se a participação de outros integrantes, como plaquetas, células sanguíneas, endotélio e dinâmica do fluxo sanguíneo.

Além dos tradicionais ECC, na última década, os exames globais da coagulação têm ganhado grandes projeções acadêmica e clínica. Estes exames, em vez de plasma desprovido de plaquetas, usam sangue total e avaliam as propriedades viscoelásticas do coágulo ao longo de sua formação e consolidação. Embora ofereçam a oportunidade de avaliar mais amplamente a interação entre os múltiplos componentes da hemostasia, apresentam entraves, como o maior custo e a disponibilidade ainda limitada¹⁹. Em vários grandes centros de transplante, estas dificuldades ainda têm atrasado a adoção rotineira destes exames na avaliação da hemostasia perioperatória.

A despeito de vários questionamentos acerca da validade do INR em pacientes hepatopatas²⁰, ele continua a ser amplamente empregado, entre outros usos, para o cálculo do escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD). Além disso, algumas importantes diretrizes transfusionais ainda recomendam o emprego de INR, TP e TTPa na decisão de transfundir PFC, embora sem qualquer homogeneidade nos testes utilizados, nos gatilhos, nos tempos de aferição, e, também, sem fazer nenhuma ressalva a respeito de sua validade em pacientes cirróticos²¹. Esta heterogeneidade de condutas e a carência de dados objetivos fazem com que a maior parte dos centros de transplante hepático ainda tenha a decisão de transfundir PFC fortemente influenciada pelos resultados dos ECC¹⁷.

A maior parte dos estudos acerca da predição de transfusão durante o TOF dirigiu seu foco para a capacidade de variáveis pré-operatórias (incluindo os ECC) em predizer as perdas volêmicas intraoperatórias ou número de concentrados de hemácias transfundidos²²⁻²⁶. Considerando que

a extensão do dano cirúrgico (independentemente do defeito hemostático) pode influenciar as perdas volêmicas e o consumo de concentrados de hemácias, é possível inferir que exames que se propõem a avaliar a gravidade do defeito hemostático podem não se correlacionar com tais medidas de sangramento global. Notavelmente, a correlação entre esses testes e o uso de PFC durante o TOF não foi bem documentada, de maneira que ainda é controversa¹⁴.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar se os Exames Convencionais da Coagulação [ECC] (TP%, INR e TTPa) podem ser identificados como variáveis preditoras da indicação de transfusão de PFC durante o TOF em pacientes cirróticos.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar o comportamento dos ECC (TP%, INR e TTPa) em pacientes que receberam e que não receberam transfusão de PFC no período intraoperatório do TOF.

Avaliar a incidência de transfusão de PFC no intraoperatório do TOF e as características epidemiológicas dos pacientes que a receberam.

Avaliar o possível impacto da transfusão de PFC no intraoperatório do TOF sobre as mortalidades precoce e tardia, sobre o tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e sobre a prevalência de reoperações por sangramento microvascular.

Identificar os melhores pontos de corte dos ECC (TP%, INR e TTPa), bem como suas sensibilidade e especificidade, para predizer a indicação de transfusão de PFC durante a cirurgia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Papel do fígado na hemostasia

No final do século XIX e início do século XX, foram publicados vários estudos sobre a fisiologia hepática. Muitos destes avaliaram o impacto que o comprometimento da função hepática teria sobre a coagulação. Naquela época, para induzir o dano hepático, utilizou-se a intoxicação⁴, a hepatectomia²⁷ ou a simples exclusão vascular do fígado²⁸. A partir daí, percebeu-se o importante papel do fígado na coagulação e, então, especulou-se que o fígado seria o principal sítio de síntese dos fatores da coagulação, fato que, depois, foi comprovado experimentalmente²⁹.

Na hemostasia primária, o fígado atua como o principal produtor de trombopoietina (TPO), a citocina primordial na maturação dos megacariócitos e na formação de plaquetas³⁰.

Este órgão também ocupa importante papel na hemostasia secundária ao ser o principal sítio da síntese de fibrinogênio e dos demais fatores pró-coagulantes (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII)³¹. Os fatores VIII e XIII também possuem sítios extra-hepáticos de síntese, mas a quantidade produzida é, geralmente, bem inferior à sintetizada no fígado. Além dos fatores pró-coagulantes, este órgão também tem função importante na produção das principais proteínas anticoagulantes, como Proteína C, Proteína S e Antitrombina III.

Fisiologicamente, em paralelo ao processo hemostático, existe um mecanismo fisiológico de proteção contra a trombose: a fibrinólise. Esta é considerada a contraparte do sistema da coagulação, já que age continuamente prevenindo a deposição excessiva de fibrina nas paredes dos vasos. Todas as proteínas envolvidas na fibrinólise, exceto o Ativador Tecidual do Plasminogênio (tPA) e o Inibidor 1 do Ativador do Plasminogênio (PAI-1), são sintetizadas pelo fígado.

3.2 A hemostasia no paciente cirrótico

Pelo fato de o fígado desempenhar papel tão central no sistema hemostático, o comprometimento da função hepatocelular na cirrose hepática pode resultar em anormalidades que se estendem além da síntese de fatores pró-coagulantes nos hepatócitos. A deposição de fibrina, que representa o passo final da coagulação, depende do delicado balanço entre ativação, inibição e desintegração dos fatores da coagulação. Na hepatopatia avançada, alterações em cada um desses componentes hemostáticos têm sido demonstradas.

3.2.1 Fatores pró-coagulantes e anticoagulantes

Como o fígado é o principal sítio de síntese dos fatores da coagulação, é esperado que os níveis séricos destas proteínas diminuam à medida que se agrava e se estende o dano hepatocelular decorrente da cirrose. Os primeiros fatores a cair são aqueles com menor meia-vida, como os fatores V (12 horas) e VII (4 a 6 horas). Por este motivo, o nível plasmático de fator VII foi avaliado como marcador prognóstico na insuficiência hepática aguda³². A concentração sérica de fator VIII, entretanto, não se correlaciona com o grau de disfunção hepática. Seus níveis, na verdade, costumam estar elevados em doentes hepatopatas³³. Dentre os fatores que podem contribuir para este achado, estão a existência de sítios de síntese extra-hepática (como o endotélio vascular) e a elevação dos níveis de Fator de von Willebrand, que estabilizam o fator VIII circulante³⁴. As proteínas anticoagulantes, como Proteína C, Proteína S e Antitrombina III, também tem seus níveis séricos reduzidos na cirrose hepática³⁵.

A vitamina K também parece exercer um papel importante na disfunção hemostática dos pacientes cirróticos³⁶. A deficiência desta vitamina está presente em 2 a 23% dos pacientes hepatopatas. As possíveis etiologias são a carência nutricional, especialmente na hepatopatia alcoólica, e a

redução na produção ou na liberação de bile para os intestinos, já que os sais biliares são essenciais na sua absorção³⁷. Por mediar a carboxilação de resíduos de glutamato a gama-carboxiglutamato na região N-terminal, a vitamina K é fundamental para ativar os fatores II, VII, IX, X, e as proteínas C e S. As proteínas que não passam por esta modificação estrutural não permitem a ligação de íons cálcio e não conseguem desempenhar sua função na coagulação³⁶.

3.2.2 Fibrinogênio

Por ser uma proteína de fase aguda e possuir sítios de síntese extra-hepática, o fibrinogênio costuma ter níveis plasmáticos normais ou elevados em pacientes com doença hepática leve a moderada³⁸. Níveis reduzidos são, mais comumente, observados quando há grave comprometimento da função hepatocelular, na hepatite fulminante, ou em casos complicados por hiperfibrinólise, coagulação intravascular disseminada e sangramentos maciços³⁹. Além das alterações quantitativas do fibrinogênio, 60 a 70% dos pacientes cirróticos apresentam alterações qualitativas do fibrinogênio⁴⁰. A disfibrinogenemia da hepatopatia crônica terminal é decorrente de um aumento na atividade da enzima sialil-transferase nos hepatócitos em regeneração, resultando em aumento nos resíduos de ácido siálico nas moléculas de fibrinogênio produzidas⁴¹. Pelo fato de o ácido siálico ser carregado negativamente, as moléculas de fibrinogênio com excesso deste carboidrato se repelem, o que retarda ou compromete a polimerização da fibrina. Além disso, as anomalias estruturais no fibrinogênio e na fibrina tornam-nos mais suscetíveis à fibrinólise.

3.2.3 Plaquetas

Em cirróticos, a depender da capacidade de a medula óssea aumentar a produção de plaquetas, a contagem destas pode estar reduzida ou normal. Entretanto, a trombocitopenia tende a ser o achado mais prevalente, sendo encontrada em 49 a 64% destes pacientes⁴². A etiologia da trombocitopenia é multifatorial. Como a esplenomegalia é um clássico achado da hipertensão portal, o sequestro esplênico de plaquetas foi, historicamente, considerado como o principal fator etiológico. Entretanto, atualmente, entende-se que a redução na produção de TPO, causada pela perda de parênquima hepático funcionante, é a principal causa da trombocitopenia associada à cirrose⁴³. Além disso, níveis elevados de anticorpos IgG contra plaquetas estão elevados em pacientes cirróticos, sugerindo algum papel da destruição imuno-mediada de plaquetas⁴⁴. Outras causas, como deficiências nutricionais (folato, cobalamina), álcool, sepse, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e drogas, também podem contribuir em casos individuais⁴⁵.

Paralelamente aos déficits quantitativos, defeitos qualitativos das plaquetas também estão presentes em hepatopatas. A existência de um defeito plaquetário funcional já é conhecida há algum tempo. A análise de agregação plaquetária *in vitro* demonstrou clara hipoagregabilidade plaquetária em resposta à estimulação com colágeno, trombina, ácido araquidônico, Difosfato de Adenosina (ADP), adrenalina e ristocetina⁴⁶. A função plaquetária anormal tem sido atribuída ao excesso de inibidores plaquetários na circulação, como produtos de degradação de fibrina, D-dímeros e óxido nítrico⁴⁵. Defeitos plaquetários intrínsecos também têm sido relatados, como a deficiência de receptores GP1B, defeitos na transdução do sinal, síntese reduzida de tromboxano-A2 e alteração na composição da membrana fosfolipídica plaquetária⁴⁷. Como nenhum dos defeitos acima ocorre consistentemente, acredita-se que a disfunção plaquetária seja multifatorial, envolvendo fatores intrínsecos e extrínsecos.

3.2.4 Hiperfibrinólise

A associação entre doença hepática e hiperfibrinólise foi, inicialmente, descrita há quase um século, quando se percebeu a rápida reliquidificação de sangue coagulado de pacientes cirróticos⁴⁸. Várias anormalidades laboratoriais relativas à fibrinólise estão descritas na cirrose. Os níveis de tPA estão aumentados, provavelmente por redução da depuração hepática e consequente aumento na sua meia-vida; já a concentração de PAI-1 está elevada na hepatopatia crônica, mas reduzida na doença hepática grave. De maneira oposta, os níveis de plasminogênio, alfa-2-antiplasmina e o Inibidor da Fibrinólise Ativável por Trombina (TAFI) estão reduzidos na doença hepática⁴⁹. O fator XIII, que viabiliza formação de ligações cruzadas entre os polímeros de fibrina para torná-los mais resistentes à fibrinólise, também está reduzido na cirrose hepática⁵⁰.

De posse destes dados laboratoriais, comumente se entende que a cirrose está associada à hiperfibrinólise devido (a) à redução na depuração hepática dos ativadores da plasmina e (b) à redução na síntese hepática dos principais inibidores da plasmina (Figura 1). Estudos comparando a hemostasia em transplantes hepáticos ortotópicos e heterotópicos foram especialmente úteis para validar este entendimento⁵¹. Por estes motivos, o balanço entre estes componentes pesa no sentido da hiperfibrinólise à medida que se agrava a hepatopatia, estando ela presente em cerca de 30% dos pacientes cirróticos⁵².

Embora seja intuitivo conceber a presença de hiperfibrinólise na cirrose, alguns autores questionam sua prevalência e relevância clínica. É possível que ela seja superestimada quando se avaliam apenas os marcadores de fibrinólise sem medir propriamente a lise do coágulo⁵³. Isto reflete a carência crônica de métodos para a avaliação da fibrinólise que havia até a disseminação de testes que avaliam as propriedades viscoelásticas do coágulo, considerados, atualmente, o padrão-ouro para o diagnóstico de hiperfibrinólise. Um estudo usando esta avaliação em 84 pacientes com cirrose descompensada não conseguiu detectar evidência de

hiperfibrinólise⁵⁴. Isto pode sinalizar que, aparentemente, a maior parte da atenção acadêmica foi direcionada para os componentes individuais da fibrinólise, em vez de investigar a atividade fibrinolítica global.

Eventualmente, as anormalidades laboratoriais da cirrose descompensada relembram aquelas da CIVD, tais como prolongamento do TP e do TTPa, hipofibrinogenemia, aumento nos produtos de degradação da fibrina e trombocitopenia. Entretanto, níveis plaquetários relativamente estáveis, níveis de fator VIII elevados e ausência de geração descompensada de trombina distinguem o processo que ocorre na cirrose daquele existente na CIVD⁵⁵. Além disso, lesões orgânicas causadas pela coagulação intravascular não ocorrem habitualmente, embora microtromboses possam estar presentes em certos pacientes.

Figura 1 - Ativação e inibição da fibrinólise. Em verde e vermelho, estão os ativadores e os inibidores da fibrinólise, respectivamente. XIIa, Va e VIIIa representam as formas ativadas dos fatores XII, V e VIII, respectivamente

A fim de contornar estes debates e caracterizar um processo único e peculiar aos pacientes cirróticos descompensados, propôs-se o termo "Coagulação Intravascular Acelerada e Hiperfibrinólise" (AICF)⁵⁶. A AICF é resultado da formação de um coágulo de fibrina que é mais suscetível à degradação de plasmina devido (a) aos altos níveis de tPA combinados à liberação inadequada de PAI-1 para controlar o tPA, (b) à presença de moléculas disfuncionais de fibrinogênio e (c) à falta de alfa-2-antiplasmina para combater a atividade da plasmina⁵³. Demonstrou-se esta nova entidade patológica em cerca de 30% dos cirróticos, mantendo relação com o grau de acometimento hepático⁵⁵.

Estresses fisiológicos, como infecção, cirurgia e sangramento, ou a simples presença de *shunts* porto-sistêmicos, por aumentar a liberação de tPA, podem agravar os desequilíbrios que desencadeiam hiperfibrinólise e a AICF⁷. As propriedades fibrinolíticas do líquido ascítico também têm sido implicadas na gênese da destas alterações⁵⁷.

3.2.5 Mecanismos fisiopatológicos adicionais

Além das múltiplas modificações no sistema hemostático descritas anteriormente, os pacientes cirróticos podem apresentar outras anormalidades que causam prejuízos à coagulação.

3.2.5.1 Infecção, endotoxemia e heparinoides endógenos

Infecções bacterianas são comuns em pacientes cirróticos, especialmente naqueles com sangramento gastrointestinal. Além disso, peritonite bacteriana comumente precede sangramento por varizes e estudos recentes demonstraram que profilaxia antimicrobiana previne ressangramentos precoces⁵⁸. Estas observações ilustram o relevante papel etiológico das infecções no sangramento por varizes.

Endotoxemia é um achado comum em pacientes cirróticos⁵⁹, originando-se da translocação intestinal de bactérias, mesmo quando ainda não há sinais de sepse. A sepse pode interferir na coagulação ao induzir a liberação de substâncias que inibem a agregação plaquetária, como óxido nítrico (NO) e prostaciclina, e ao produzir citocinas que levam à ativação de fatores da coagulação e fibrinólise⁶⁰. Outro mecanismo pelo qual a sepse contribui para disfunção hemostática é a liberação de fatores heparinoides. Estas substâncias são, normalmente, depuradas pelo fígado, de maneira que seus níveis estão elevados em pacientes cirróticos. Por meio de avaliação por tromboelastografia (TEG) modificada por heparinase-1, verificou-se que nenhum paciente cirrótico sem infecção apresentava atividade de heparina, enquanto que esta foi demonstrada em 28 de 30 pacientes cirróticos infectados⁶¹. Além disso, constatou-se a presença de heparinoides endógenos em cirróticos com sangramento por varizes, o que poderia contribuir para a dificuldade em controlar o sangramento e para o ressangramento precoce. Postula-se que endotoxemia, inflamação e hipoperfusão decorrentes da infecção poderiam induzir a liberação de fatores heparinoides a partir do endotélio e pelos mastócitos⁶¹. As implicações terapêuticas da presença destes fatores em pacientes cirróticos parecem merecer maior investigação.

3.2.5.2 Insuficiência renal

A insuficiência renal é um achado comum em pacientes cirróticos e, quando presente, aumenta os riscos de eventos hemorrágicos. A fisiopatologia da disfunção hemostática decorrente da insuficiência renal parece ser multifatorial.

A disfunção plaquetária tem papel preponderante e parece resultar de anormalidades plaquetárias intrínsecas e de alterações na interação das plaquetas com as paredes dos vasos⁶².

As toxinas urêmicas também parecem ser relevantes. Em pacientes urêmicos, há níveis elevados de ácido guanidino-succínico⁶², que promove aumento na produção de NO⁶². Este, por sua vez, compromete tanto a adesão plaquetária ao endotélio quanto a agregação plaquetária.

Anemia é um achado comum em pacientes urêmicos e pode comprometer a coagulação por diversos mecanismos. Estudos reológicos demonstraram que o fluxo laminar das hemácias ocorre no centro do vaso, deslocando as plaquetas para próximo à parede dos vasos e, desta forma, maximizando sua adesão e agregação à superfície endotelial lesada⁶³. Na anemia, portanto, está comprometida a disposição das plaquetas no interior do vaso. Além disso, as hemácias podem exercer efeitos metabólicos sobre as plaquetas ao aumentar a liberação de ADP e tromboxano A2⁶⁴. Por fim, os eritrócitos também agem como depuradores de certos inibidores da adesão plaquetária, como NO e prostaciclina⁶⁵.

A hemodiálise, ao remover várias toxinas urêmicas que prejudicam a função plaquetária, reduz, mas não elimina, o risco de sangramento. Por outro lado, a hemodiálise, habitualmente, emprega anticoagulantes, além de induzir ativação plaquetária pelo contato do sangue com superfícies artificiais. Isto causa liberação dos grânulos plaquetários, o que pode causar exaustão de sua função e favorecer sangramentos⁶⁶.

3.2.5.3 Disfunção endotelial

Detectou-se que pacientes cirróticos apresentam uma disfunção endotelial, de forma que suas células endoteliais sinusoidais não respondem com vasodilatação adequada ao aumento pós-prandial do fluxo portal⁶⁷. O endotélio, além de participar da hemodinâmica, também é parte integrante do processo hemostático já que contribui com o tônus vasomotor e empresta sua superfície ao processo da hemostasia. Baseado nisso, tem-se especulado que esta disfunção endotelial poderia também comprometer a

coagulação por interferir a interação plaquetas-subendotélio, entretanto, maiores estudos a este respeito são necessários⁵³.

3.2.6 Rebalanceamento da hemostasia

Conforme minuciosamente exposto acima, a complexidade da hemostasia em pacientes cirróticos envolve múltiplas alterações que favorecem sangramento. Por outro lado, podem estar presentes algumas anormalidades que favorecem trombose, tais como (a) aumento nos níveis séricos do Fator de von Willebrand, do Fator VIII e do PAI-1 e (b) baixos níveis da proteína ADAMTS 13 (enzima que cliva o Fator de von Willebrand), das proteínas anticoagulantes C, S, Z, cofator II da heparina, alfa-2-macroglobulina e antitrombina 3 e do Plasminogênio. O entendimento atual é que estas tendências pró e anti-hemorrágicas se impõe uma contra a outra, de forma dinâmica no doente cirrótico, assemelhando-se ao comportamento de uma balança. Quando o paciente apresenta-se num quadro clínico estável, estas forças se contrabalanceiam, sem que haja tendência a trombose ou hemorragia. Já se demonstrou, neste cenário de estabilidade clínica, que o plasma de cirróticos é capaz de gerar tanta trombina quanto sujeitos hígidos⁶⁸. Entretanto, certos estímulos, como infecção bacteriana, insuficiência renal, sangramentos e cirurgias, têm o potencial de desequilibrar a balança para qualquer um dos lados, a depender das circunstâncias. É igualmente importante frisar que, embora o sistema da coagulação dos cirróticos apresente-se rebalanceado, ele não é tão estável quanto o de pessoas hígidas, que possuem considerável reserva funcional de substâncias pró e anticoagulantes. Desta forma, a menor quantidade de ambas estas substâncias deixa a hemostasia do paciente cirrótico mais frágil e com menor capacidade de compensar insultos que geram desequilíbrios.

3.3 Sangramentos durante o transplante de fígado (mecanismo e impacto)

O transplante de fígado é, certamente, um dos maiores desafios à coagulação de um paciente hepatopata. Além dos múltiplos mecanismos capazes de fazer com que o paciente, habitualmente, chegue à sala de cirurgia com um déficit hemostático basal e multifatorial, somam-se também outros fatores prejudiciais à hemostasia que são intrínsecos à execução da cirurgia.

3.3.1 Dificuldades anatômicas

O isolamento do hilo hepático e a mobilização do fígado envolvidos na técnica de preservação da veia cava exigem que se execute extensa dissecação cirúrgica no abdome superior. Os principais fatores anatômicos que aumentam a perda sanguínea durante a execução da cirurgia são a presença de aderências decorrentes de cirurgias anteriores e a extensão da circulação colateral decorrente da hipertensão portal⁶⁹.

3.3.2 Comprometimento dos pré-requisitos básicos para a hemostasia

Durante o transplante hepático, as grandes perdas sanguíneas estão associadas à hipoperfusão tecidual e requerem tratamento com volumosa reposição de fluidos e, eventualmente, transfusão maciça. Por este motivo, há uma tendência intrínseca ao procedimento para o desenvolvimento de hipotermia, acidose, hipocalcemia e hemodiluição. Todos estes fatores são pré-requisitos tão importantes para uma hemostasia funcionante. Acidose e hipotermia são fatores tão determinantes na ocorrência de coagulopatia, que estes três fatores compõem a “tríade letal”, associada à alta mortalidade no trauma⁷⁰.

3.3.2.1 Hipotermia

A duração da operação (aproximadamente, 5-7 horas), o tamanho da incisão, a exposição dos órgãos abdominais, o bloqueio neuromuscular e a infusão de grandes quantidades de fluidos e de hemocomponentes em temperatura inferior à corporal dão origem a uma forte tendência à hipotermia durante a cirurgia. Isto é agravado quando, ao final da fase anepática, o enxerto hepático gelado (4°C) é posicionado na cavidade abdominal para as anastomoses, e atinge seu pior estágio logo após a reperfusão, quando grande quantidade de sangue flui por dentro do parênquima hepático⁷¹. Independentemente dos níveis dos fatores da coagulação, na vigência de hipotermia, os exames convencionais da coagulação só se apresentariam alterados caso fossem realizados na baixa temperatura apresentada pelo paciente, o que não é rotineiro. Trinta e quatro graus Celsius foi a temperatura crítica a partir da qual houve piora da coagulação a patamares perigosos⁷². Até a temperatura de 35°C, o impacto da hipotermia sobre a hemostasia é mínimo. De 35°C a 33°C, a hipotermia exerce seus efeitos negativos predominantemente sobre a hemostasia primária, modificando a estrutura plaquetária durante a sua adesão e reduzindo a produção e ação de ativadores plaquetários durante a sua ativação⁷³. Estima-se que a atividade enzimática das proteases da coagulação sejam reduzidas de 4% a 10% para cada 1°C a menos entre 37°C e 33°C, conforme também demonstrado em estudos com TEG⁷². Abaixo de 33°C, a atividade dos fatores da coagulação e a geração de trombina são reduzidas a 25-50% do normal, e seu impacto clínico passa a ser relevante. Além disso, demonstrou-se que a hipotermia inibe a síntese de fibrinogênio⁷⁴. A atividade fibrinolítica não parece ser significativamente influenciada pela hipotermia, exceto em temperaturas abaixo de 20°C⁷². O efeito global da hipotermia sobre a hemostasia é a geração de um coágulo formado lentamente e apresentando com grande fragilidade, de maneira que se torna incapaz de inibir sangramentos.

3.3.2.2 Acidose

A maioria das proteases envolvidas na coagulação atua de maneira ótima num pH entre 8,0 e 8,5⁷⁵, entretanto, cada fator da coagulação tem susceptibilidade diferente aos efeitos da acidose⁷⁶. Os mecanismos parecem envolver a interferência das altas concentrações de íons hidrogênio nas interações iônicas entre fatores da coagulação, superfícies fosfolipídicas e íons cálcio. Também, se o pH ficar abaixo de 7,4, as plaquetas começam a mudar sua forma e a reduzir seu número⁷⁷. Quando há um valor de pH inferior a 7,1 ou um excesso de bases superior a 12,5, ocorre (a) queda de 35% na concentração sérica de fibrinogênio por sequestro e por degradação, (b) piora na função de todos os receptores plaquetários⁷⁶, e (c) queda de 50% nas atividades de fatores e na subsequente geração de trombina⁷⁸.

3.3.2.3 Hipocalcemia

Os fatores da coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X) e as proteínas C e S são carregados negativamente, bem como os fosfolipídios de membrana. Os íons cálcio, que são carregados positivamente, agem como pontes entre os fatores da coagulação e os fosfolipídios do endotélio danificado⁷⁶. O cálcio também exerce efeito protetor sobre a molécula de fibrinogênio, favorecendo a sua polimerização em fibrina e dificultando a sua proteólise pela plasmina. Este íon também é fundamental para todas as atividades plaquetárias⁷⁹, para a via da proteína C⁸⁰ e para a fibrinólise⁸¹. Os mecanismos que favorecem a ocorrência de hipocalcemia são: quelação dos íons cálcio por ânions (especialmente lactato e citrato, este último oriundo dos hemocomponentes), quelação pela albumina utilizada como solução colóide no intraoperatório, hemodiluição dos íons cálcio pela infusão de soluções desprovidas de cálcio e uso do *cell saver*, que devolve ao paciente uma suspensão de hemácias em solução salina. Na hipocalcemia induzida pelo citrato das transfusões, os principais

determinantes são a velocidade de infusão do hemocomponente e a capacidade metabólica residual do fígado cirrótico para degradar o citrato infundido. A capacidade metabólica do fígado cirrótico, por sua vez, pode ser piorada durante a cirurgia em decorrência de hipotermia e hipotensão comumente presentes.

3.3.2.4 Hemodiluição

Comumente, durante o TOF, as perdas sanguíneas são repostas com soluções cristaloides e/ou coloides desprovidos de fatores da coagulação, com o intuito de combater a hipovolemia. O uso destas soluções, embora eficiente em restaurar o equilíbrio hemodinâmico, necessariamente, é acompanhado da diluição de todos os componentes da coagulação, incluindo elementos celulares e proteínas pró-coagulantes, anticoagulantes, pró-fibrinolíticas e antifibrinolíticas.

Cada um destes componentes possui um nível crítico peculiar, abaixo do qual ele passa a ser insuficiente para manter o funcionamento da hemostasia. A depender da intensidade da hemodiluição, um ou mais dos participantes da coagulação poderá atingir seus níveis críticos, resultando em coagulopatia por mecanismo dilucional. O nível crítico do fibrinogênio é de 100 mg/dL, sendo alcançado após uma perda aproximada de 150% do volume sanguíneo circulante; já os demais fatores da coagulação e a contagem plaquetária só atingem concentrações críticas após uma perda de 200% da volemia⁸². Com base neste estudo clínico, em estudos experimentais e em modelos matemáticos, parece bem estabelecido que: (a) em cirurgias de pacientes sem outros comprometimentos da hemostasia, a coagulação só é comprometida após perdas superiores a 1,5 volemias, e (b) o fibrinogênio é o primeiro dos integrantes da coagulação a atingir seus níveis críticos em cenários de hemodiluição. É essencial ressaltar que estas cifras foram aferidas em indivíduos sem quaisquer anormalidades hemostáticas submetendo-se a cirurgias não hepáticas^{82,83}. Desta forma, é

razoável presumir que estes indivíduos iniciaram a cirurgia com os componentes da coagulação dentro de uma concentração normal e, portanto, com ampla margem de segurança contra eventuais insultos intraoperatórios à hemostasia.

O paciente que se submete ao TOF, por outro lado, habitualmente, já inicia a cirurgia com os elementos da coagulação abaixo dos valores normais devido ao comprometimento variável da função hepatocelular. Isto, provavelmente, lhes confere uma reduzida margem de segurança contra a hemodiluição e demais insultos intraoperatórios à coagulação descritos previamente, resultando em frágil equilíbrio hemostático. Outro ponto importante é que cada paciente cirrótico exibe um padrão próprio de distúrbios hemostáticos, de maneira que, em certos doentes, a trombocitopenia é a alteração mais relevante, enquanto que, em outros, a deficiência de fatores da coagulação tem papel preponderante. Também, embora haja tendência à redução global na concentração dos fatores pró e anticoagulantes nos cirróticos, não é possível correlacionar o nível de depleção destes fatores com as alterações existentes nos exames convencionais da coagulação⁸⁴. Estas peculiaridades corroboram o tênue equilíbrio hemostático do paciente cirrótico durante o TOF, entretanto, não é possível prever a perda sanguínea tolerável por um paciente cirrótico e nem o componente da hemostasia que primeiro atingirá seus níveis críticos, desencadeando coagulopatia.

3.3.3 Comportamento hemostático durante o TOF

A cirurgia do TOF costuma ser dividida em 3 fases: fase de hepatectomia ou pré-anepática (desde a indução anestésica até a exclusão vascular do fígado nativo), a fase anepática e a fase neo-hepática (desde a perfusão do enxerto até o final da cirurgia). À medida que se progride por estas fases, insultos específicos são impostos à hemostasia, alguns ao longo de toda a cirurgia (como o consumo de fatores para a geração de

trombina e a tendência ao descumprimento dos pré-requisitos básicos para a hemostasia) e outros mais pronunciados em certos momentos.

3.3.3.1 Fase pré-anepática

Durante este período inicial, a principal causa de sangramento é a lesão cirúrgica intrínseca à remoção do fígado nativo. A experiência do cirurgião, portanto, é fator determinante na perda sanguínea. A hemorragia pode ser agravada pelas alterações anatômicas descritas anteriormente e, também, pela gravidade do defeito hemostático basal do paciente. Este, por sua vez, é determinado pela etiologia e gravidade do comprometimento da função hepatocelular.

Embora com menor relevância, alguns fatores nesta primeira fase podem contribuir para uma piora na função hemostática. Além disso, a reposição das perdas sanguíneas, necessariamente, gera uma tendência à hemodiluição dos componentes da hemostasia, mesmo quando combina cristaloídes, colóides e fatores da coagulação⁸⁵. Adicionalmente, cerca de 26% dos pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático apresentam um aumento na atividade fibrinolítica já nesta fase, por mecanismos que serão descritos na seção sobre hiperfibrinólise, a seguir. Como o fígado doente (e, eventualmente, hipoperfundido) não consegue compensar o consumo e diluição dos fatores da coagulação, é possível que os níveis críticos destes sejam alcançados, gerando, precocemente, um estado de coagulopatia.

3.3.3.2 Fase anepática

Após a exclusão vascular do fígado nativo, tem início um estado de insuficiência hepática absoluta. Nesta fase, observa-se uma importante queda na concentração dos fatores da coagulação. A interrupção da síntese

destes fatores não parece o fator mais importante, visto que suas meias-vidas são superiores às habituais duas horas de duração desta fase. Os mecanismos, provavelmente, mais relevantes na redução dos fatores da coagulação são o consumo para a produção de coágulos, a CIVD e a hiperfibrinólise⁸⁶.

A extensa lesão tecidual cirúrgica se combina a um cenário de falta de depuração hepática dos ativadores da coagulação e de ausência de síntese de inibidores da coagulação. Esta combinação produz grande ativação da hemostasia e consumo de múltiplos fatores para a formação de fibrina, num estado de CIVD.

Adicionalmente a este consumo, a fase anepática apresenta um estado hiperfibrinolítico caracterizado por aumento na geração de plasmina. Na hiperfibrinólise, esta enzima proteolítica faz a degradação seletiva de fibrina/fibrinogênio e dos fatores V e VIII⁸⁷, contribuindo para a redução em suas concentrações. Ainda é discutido se o estado hiperfibrinolítico do transplante hepático teria origem primária (decorrente do desequilíbrio entre ativados e inibidores da fibrinólise) ou se seria secundário à ocorrência da coagulação intravascular disseminada⁸⁸; entretanto, devido à escassez de achados histopatológicos compatíveis com CIVD nestes doentes, a origem primária parece mais plausível. A depender das demandas por fluidos e do regime de reposição volêmica empregado, a hemodiluição também pode ter papel relevante na redução dos fatores da coagulação durante a fase anepática. A presença e a relevância de cada um destes mecanismos é, provavelmente, variável entre os diferentes pacientes.

3.3.3.3 Reperusão e seus momentos iniciais

A reperusão, embora constitua apenas um curto intervalo e não propriamente uma fase do TOF, causa alterações tão marcantes na hemostasia que merece ser discutida separadamente. Vários mecanismos são aventados. Na reperusão, um volume considerável de fluidos que

preenchem o enxerto (solução de preservação e cristaloides) é incorporado à circulação, podendo causar diluição dos fatores hemostáticos⁸⁹. Uma série de mecanismos que podem estimular a liberação endotelial de tPA estão presentes durante o TOF, especialmente na reperfusão, tais como lesão endotelial isquêmica no enxerto, uso de agentes vasopressores, acidose e estase venosa no território portal. O tPA é o principal ativador da fibrinólise e os níveis mais elevados durante o TOF são atingidos nos momentos iniciais após a revascularização⁹⁰. Além destas quantidades maciças de tPA, a reperfusão do enxerto libera citocinas como fator de necrose tumoral e outras enzimas proteolíticas, como tripsina, elastase e catepsina B, que também contribuem para o estado de proteólise e coagulopatia.

Além disso, as alterações bioquímicas, fisiológicas e metabólicas da reperfusão podem influenciar negativamente a capacidade hemostática. Desta forma, acidose metabólica, queda no desempenho cardiovascular, redução dos níveis de cálcio ionizado, redução na temperatura corporal e hipercalcemia são observados na reperfusão e podem afetar negativamente o sistema da coagulação. Isto é ilustrado pelo fato de que muitas das alterações hemostáticas observadas logo após a reperfusão já têm melhorado após 30 minutos. Embora este intervalo de tempo não permita a estabilização funcional do enxerto, coincide com o tempo necessário para melhora do comprometimento humoral e metabólico causado pela reperfusão⁹¹.

3.3.3.4 Fase neo-hepática

Conceitualmente, a fase neo-hepática tem início após a reperfusão do enxerto e engloba as drásticas alterações que ocorrem na reperfusão, descritas no item 3.3.3.3. À medida que as alterações metabólicas e humorais da reperfusão vão-se dissipando, vão dando espaço a outros insultos à coagulação.

A drástica ativação da coagulação que ocorre após a reperfusão do enxerto causa grande consumo dos fatores da coagulação, o que, combinado ao intenso estado hiperfibrinolítico desencadeado, leva os fatores da coagulação a atingir seus níveis plasmáticos mais baixos ao longo do transplante.

O sequestro de plaquetas no enxerto também pode ter algum papel nos sangramentos da fase neo-hepática. Demonstrou-se que há redução de até 55% no número de plaquetas após a revascularização do enxerto hepático, e que isto poderia ser causado por extravasamento de plaquetas para os espaços de Disse e/ou ativação do sistema reticulo-endotelial⁹².

O intenso estado hiperfibrinolítico desencadeado pela reperfusão se prolonga durante a fase neo-hepática. A meia-vida e a atividade do tPA estão aumentadas após a reperfusão, pois a depuração do tPA e a produção de inibidores da fibrinólise são feitos pelo fígado. Estes efeitos tendem a ser tanto maiores quanto maiores forem o tamanho do enxerto e o tempo de isquemia. À medida que o enxerto vai restaurando sua função é que os efeitos da liberação maciça de tPA vão-se dissipando.

A qualidade da preservação do enxerto também contribui para os distúrbios hemostáticos, pois enxertos mal preservados e/ou com tempos de isquemia prolongados podem ativar a coagulação por meio de seu endotélio lesado e/ou pela liberação de materiais com atividade tromboplástica⁹³.

Nesta fase do TOF, também pode haver circulação de fatores com efeitos hemostáticos semelhantes aos da heparina, descritos separadamente em detalhes a seguir.

3.3.3.5 Liberação de fatores heparinoides

A detecção de heparina no plasma dos receptores após a revascularização do enxerto vem sendo descrita desde os primeiros transplantes hepáticos experimentais em animais e em humanos⁹⁴. A partir daí, postulou-se que a presença de heparina ou de substâncias heparinoides

poderia contribuir para a coagulopatia e para as alterações tromboelastográficas demonstradas após a reperfusão⁹¹. Os exames convencionais da coagulação nem sempre se mostram alterados pela presença destas substâncias⁶¹. Subsequentemente, com o uso da TEG modificada por heparinase-I, uma enzima que antagoniza o efeito de substâncias heparinoides sem causar alterações na TEG, passou-se a detectar estas substâncias em pacientes com exames convencionais normais⁶¹. Tal perfil laboratorial poderia ser causado pela fração de baixo peso molecular das substâncias heparinoides endógenas.

Especula-se que as substâncias responsáveis por este efeito heparinoide poderiam ter origem exógena ou endógena. A principal fonte de heparina exógena seria o próprio enxerto hepático, já que, atualmente, é recomendada a injeção de heparina durante a captação de órgãos, e sabe-se que ela é capaz de se ligar a superfícies endoteliais íntegras, lesadas e até em superfícies desendotelizadas⁹⁵. Habitualmente, antes do término das anastomoses, o enxerto é irrigado com solução de Ringer com lactato e isto evacua uma fração da heparina ligada ao endotélio do enxerto. Entretanto, a fração da heparina que não foi lavada por esta irrigação será liberada na circulação do receptor, ainda mantendo sua atividade anticoagulante⁹⁶.

Por outro lado, já se demonstrou efeito heparinoide antes da reperfusão do enxerto hepático⁹⁷ e, até mesmo, após a reperfusão de enxertos cujos doadores não haviam recebido heparina exógena⁹⁸. A partir destas observações, passou-se a cogitar que substâncias endógenas com efeito heparinoide também poderiam ter algum papel neste efeito anticoagulante.

Os heparinoides endógenos são glicosaminoglicanos que são sintetizados pela parede dos vasos e passam a fazer parte do glicocálice. Aparentemente, os mais importantes são a heparina e o heparan sulfato, mas também incluem ácido hialurônico, sulfato de condroitina, dermatan sulfato e keratan sulfato. Agem como anticoagulantes por serem cofatores da antitrombina III e ajudam a manter o balanço hemostático sobre a superfície endotelial. Episódios graves de hipoperfusão tecidual causam

lesão endotelial e degradação do glicocálice, liberando estas substâncias para a circulação⁹⁹.

Durante o TOF, portanto, o efeito heparinoide pode ter múltiplas origens: (a) heparina exógena presente no enxerto, cateteres preenchidos com solução heparinizada, circuito de *bypass* veno-venoso, soluções de irrigação utilizadas pelos cirurgiões e sangue recuperado com uso de *cell saver* (especialmente quando se utiliza o programa de lavagem de emergência) (6); (b) heparinoides endógenos oriundos de lesão endotelial durante a isquemia do enxerto; e (c) heparinoides endógenos produzidos pelo endotélio do receptor durante episódios graves de hipoperfusão tecidual (comuns durante a primeira fase da cirurgia do TOF). As alterações tromboelastográficas foram mais acentuadas após a revascularização do enxerto⁹⁷, dando a entender que esta pode ser a principal fonte de substâncias heparinoides. Demonstrou-se que, quanto maior o comprometimento da atividade hepatocelular, maior a atividade de heparina⁹⁷, o que pode ser explicado pelo fato de a depuração das substâncias heparinoides exógenas e endógenas ser dependente de função hepática adequada.

Embora a sua presença e seu efeito anticoagulante sejam incontestes, a quantificação da sua contribuição para a ocorrência de sangramentos nestes pacientes e a necessidade de tratamento ainda merecem mais estudos⁶¹.

3.4 Avaliação convencional da coagulação

No início do século XX, baseado em resultados de estudos isolados, Morawitz¹⁰⁰ sintetizou o conhecimento acerca da coagulação do sangue que existia à época nas seguintes equações:

- I. Protrombina + Tromboplastina + Cálcio = Trombina;
- II. Fibrinogênio + Trombina = Fibrina.

A despeito da importância destas contribuições, várias décadas sem grandes progressos nos mecanismos da coagulação se passaram antes de voltarem a receber atenção em 1935.

Considerando que apenas estes 4 componentes (protrombina, tromboplastina, cálcio, fibrinogênio) fossem suficientes para que o sangue coagulasse dentro de um tubo de vidro (e, presumivelmente, *in vivo*), Quick *et al.* propuseram um método para avaliar a coagulação de pacientes hemofílicos e doentes com icterícia obstrutiva¹⁰¹. O teste é realizado da seguinte forma: após o sangue ser colhido, ele é prontamente anticoagulado com uma substância quelante do cálcio e, em seguida, centrifugado. O plasma produzido é colocado em um tubo de vidro, ao qual se adiciona tromboplastina e cálcio. O tubo é agitado e, depois, acondicionado a 37°C. O tempo exato até a formação de um coágulo sólido após a adição do cálcio constitui o chamado Tempo de Protrombina. Do ponto de vista de mecanismos, a tromboplastina converte protrombina em trombina na presença de cálcio; a trombina, por sua vez, converte o fibrinogênio plasmático em um coágulo insolúvel de fibrina, que constitui o referencial claro e objetivo para concluir o teste. A despeito de modificações no sentido de maior precisão padronização e automação, os princípios básicos do teste permanecem os mesmos até hoje. Nos anos que se seguiram à descrição inicial do TP, alguns novos fatores da coagulação foram descobertos, como VIII, V, VII e X, permitindo não só um melhor entendimento da coagulação, como também dos mecanismos envolvidos no próprio exame do TP.

Também neste período, houve uma verdadeira corrida em busca de um ensaio capaz de avaliar o defeito hemostático dos hemofílicos, já que o TP não tinha se demonstrado sensível às alterações da coagulação de pacientes hemofílicos¹⁰¹. Em 1953, Langdell *et al.* publicaram um método que seguia os mesmos passos do TP, mas que utilizava uma tromboplastina dita “parcial”. Por ser preparada diferentemente da utilizada no TP, esta tromboplastina parcial mostrava-se capaz de detectar o defeito hemostático dos hemofílicos¹⁰². À luz dos conhecimentos atuais, sabe-se que, no preparo desta tromboplastina, ocorre uma redução significativa na atividade do fator

tecidual, restando nela, basicamente, fosfolipídios. Com isso, há uma redução na ativação do fator X mediada pelo fator VII, fazendo com que a geração de trombina fique mais dependente atividade do fator VIII, que está reduzida na hemofilia A. Em 1961, o então chamado Tempo de Tromboplastina Parcial passou a ser ativado com a adição de partículas de caulim, tornando sua execução mais rápida e reprodutível¹⁰³. A partir de então, o método passou a ser empregado mais amplamente, como o nome clássico de Tempo de Tromboplastina Parcial ativada.

Paralelamente ao conceito de que a adição de extratos de tecidos animais (tromboplastinas) poderiam ativar a coagulação e gerar trombina, também se observou que o sangue, quando colocado em contato com superfícies não endoteliais, como o vidro, coagulava rapidamente, mesmo sem a adição de tromboplastina¹⁰⁴. A partir daí, passou a se pensar que o sangue conteria uma “tromboplastina intrínseca”, e que a coagulação também poderia ocorrer sem a adição tromboplastina exógena. A então chamada via “extrínseca” da coagulação seria composta pelos fatores que interagem com as tromboplastinas de origem exógena para converter protrombina em trombina. Já a via “intrínseca” seria composta pelos fatores necessários à formação da tromboplastina intrínseca, que converteria protrombina em trombina. À medida que foram sendo descobertos os diversos fatores da coagulação, eles foram sendo incorporados às duas vias da coagulação, e percebeu-se que os fatores V e X participavam das duas vias, compondo, portanto, uma via final da hemostasia que era “comum” às vias intrínseca e extrínseca. A compilação dos conhecimentos envolvendo a coagulação e estas duas vias deu origem a um modelo de coagulação proposto em 1964^{105,106}. A via extrínseca, desencadeada pela adição de tromboplastina rica em fator tecidual e em fosfolipídios, pode ser monitorizada por meio do TP; já a via intrínseca, desencadeada pelo contato de alguns fatores com substâncias ativadoras e com fosfolipídios, pode ser monitorizada pelo TTPa. A via comum pode ser avaliada por ambos os testes.

Pela metodologia acima descrita, TP e TTPa avaliam estritamente a hemostasia plasmática, ou seja, os fatores pró-coagulantes e a presença de inibidores de sua atividade. Mesmo a hemostasia plasmática não é bem avaliada, pois os principais fatores anticoagulantes naturais (antitrombina III, proteína C e proteína S) precisam ser ativados por proteínas endoteliais para agir; além disso, os ativadores e inibidores da fibrinólise não são avaliados porque a avaliação do coágulo é interrompida precocemente.

Tanto o TP como TTPa podem ser expressos em segundos ou como razão do resultado do teste dividido pelo resultado de um plasma normal. Além dessas formas, o TP também pode ser expresso como atividade percentual ou Relação Normalizada Internacional. Para cálculo do percentual de atividade, é construída uma curva de diluição de plasma normal com solução salina, e o resultado do paciente é determinado como a diluição percentual do plasma normal que apresenta o mesmo TP em segundos.

Desde a descrição inicial do TP, cresceram exponencialmente as publicações a seu respeito, bem como o emprego deste exame para encontrar o nível de anticoagulação desejado com os cumarínicos. Entretanto, neste mesmo intervalo de tempo, também se consolidou o entendimento de que os resultados do TP são influenciados tanto pelo coagulômetro quanto pela sensibilidade da tromboplastina utilizada aos fatores deficientes. Disto resultou, em 1983, a criação da Relação Normalizada Internacional pela Organização Mundial de Saúde, a fim de padronizar a monitorização laboratorial da terapia anticoagulante oral¹⁰⁷. O INR foi introduzido com o intuito de corrigir matematicamente as diferenças na responsividade das tromboplastinas, e o fator de correção é o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI), que é calculado com base em amostras de sangue oriundas de pacientes recebendo cumarínicos. O INR é calculado com base na fórmula:

$$\text{INR} = (\text{TP do paciente} / \text{média do TP normal})^{\text{ISI}}$$

Além de fatores plasmáticos envolvidos na geração de trombina (por meio do TP e do TTPa), a avaliação convencional da coagulação inclui a dosagem de fibrinogênio e a contagem plaquetária.

Um dos métodos mais comumente utilizados para a quantificação de fibrinogênio no plasma é o Método de Clauss¹⁰⁸. Neste teste, o plasma do paciente é diluído, e adiciona-se uma solução com alta concentração de trombina. Em seguida, mede-se o tempo até a formação do coágulo (polimerização do fibrinogênio em fibrina), que é inversamente proporcional à quantidade de fibrinogênio existente. Desta forma, um retardo até a formação do coágulo no Método de Clauss pode indicar hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia. Em cenários nos quais são possíveis tanto a hipofibrinogenemia quanto a disfibrinogenemia (como em pacientes cirróticos), esta imprecisão diagnóstica pode prejudicar a tomada de decisões terapêuticas. Isto decorre de a hipofibrinogenemia estar, habitualmente, associada a sangramentos e necessitar ser tratada, enquanto que, na disfibrinogenemia, o papel da transfusão é desconhecido⁴⁵.

A contagem plaquetária, por sua vez, costuma ser feita de maneira automatizada por tecnologia de impedância, de dispersão de luz, ou com ambas. Infelizmente, além do número e volume plaquetários, os analisadores automatizados não permitem avaliação de alterações qualitativas nas plaquetas.

3.5 Avaliação global da coagulação

Com os avanços científicos envolvidos na coagulação, diversas inconsistências do uso *in vivo* do modelo da cascata da coagulação (especialmente na via intrínseca) começaram a surgir. Deficiências nos iniciadores da via intrínseca – como o fator XII e o cininogênio de alto peso molecular – causam grande prolongamento do TTPa, mas não estão associadas a tendência hemorrágica em humanos; também, as deficiências de fator XI nem sempre estão associadas a sangramentos. Por outro lado, a

deficiência dos fatores VIII ou IX implica em clara tendência hemorrágica (hemofilias A e B), mesmo em pacientes com a via extrínseca íntegra e, portanto, capazes de ativar o fator X. Similarmente, deficiências do fator VII, fundamental para a via extrínseca, estão associadas a hemorragias, mesmo em pacientes com a via intrínseca inalterada. As manifestações clínicas de anormalidades isoladas em uma das duas vias da cascata da coagulação fala contra a ideia de que estes sistemas enzimáticos operem como geradores independentes de trombina. Além destas incongruências, o modelo da cascata de coagulação restringia o papel das células a conceder suas superfícies aniônicas para otimizar a interação entre os fatores.

O progresso científico, ao mesmo tempo em que apontou tais contradições, viabilizou a proposição de um novo modelo que congregasse o conhecimento atual da hemostasia e que mais bem refletisse o comportamento *in vivo* da coagulação. No início deste século, foi proposto o modelo celular da coagulação¹⁰⁹. Os principais avanços propostos neste modelo foram: (a) coagulação iniciada pela interação entre fator tecidual e fator VII; (b) envolvimento de processos físicos, celulares e bioquímicos organizados em uma série intrincada de 4 estágios interdependentes (iniciação, amplificação, propagação e terminação), em vez de duas vias independentes (intrínseca e extrínseca); e (c) papel crucial das superfícies celulares em manter a atividade pró-coagulante restrita ao local de lesão endotelial e em inativar a ação dos fatores ativados.

Se, no âmbito teórico-mecanístico, o modelo celular ressaltou o papel da interação entre os diversos componentes do sangue para a hemostasia, no âmbito prático-clínico, a monitorização da coagulação tem seguido tendência semelhante com o desenvolvimento e emprego crescentes dos exames globais da coagulação. Diferentemente dos exames convencionais da coagulação, nos quais se faz uma avaliação fragmentada dos componentes da hemostasia (sem levar em consideração as importantes influências que cada um exerce sobre os demais), os exames globais da coagulação avaliam as propriedades viscoelásticas do coágulo ao longo de sua formação¹¹⁰.

O emprego de sangue total e a análise com múltiplos reagentes e variáveis conferem a estes métodos uma maior capacidade de integração e de diagnóstico diferencial, quando comparados aos métodos convencionais. Isto pode representar uma vantagem em potencial, especialmente em cenários nos quais podem existir múltiplos defeitos hemostáticos, como em cirurgias cardíacas, traumas e, conforme já minuciado, transplantes hepáticos. Outras pontos fortes destes exames são: avaliação da interação entre superfícies celulares, fatores e plaquetas, menor tempo de resposta, acessibilidade à beira do leito, avaliação de fibrinólise e da estabilidade global do coágulo⁶.

3.6 Histórico dos gatilhos tradicionais na transfusão de plasma em cirróticos

Tão precoce quanto a percepção de que paciente hepatopatas podem ter uma predisposição a sangramentos durante cirurgias⁵, foi a percepção de que nem todo paciente cirrótico tem tal predisposição¹¹¹. Tal dúvida suscitou o interesse em encontrar alguma ferramenta capaz de predizer, com precisão, tais sangramentos.

Inicialmente, alguns cirurgiões avaliavam a presença de icterícia obstrutiva associada a certos achados clínicos com o intuito de aferir a tendência hemorrágica dos pacientes¹¹². Entretanto, a subjetividade que comumente pode estar presente nas avaliações clínicas dificultou maior aceitação desta forma de avaliação.

Paralelamente, nesta época, o emprego dos métodos laboratoriais para avaliar a coagulabilidade do sangue começava a expandir-se, aproveitando-se de uma pretensa objetividade superior à da avaliação clínica. Primeiramente, o exame mais utilizado para este fim foi o Tempo de Coagulação de Lee-White¹¹³, no entanto, a inacurácia e pouca padronização apresentadas por este e por outros métodos dificultaram maior aceitação¹¹¹. Em 1935, Armand Quick desenvolveu o Tempo de Protrombina (TP)¹⁰¹. Este método era realizado com maior agilidade e apresentava maior

reprodutibilidade que seus antecessores, favorecendo a ampla consolidação alcançada e catalisando grande desenvolvimento científico no campo da coagulação. Estudos subsequentes demonstraram que os resultados do TP seriam responsivos a deficiências dos fatores II, V, VII, X e fibrinogênio.

No início da segunda metade do século XX, o TP usufruía de enorme popularidade, e grandes estudiosos e formadores de opinião, como a Dra. Sheila Sherlock, passaram a defender, em seus livros-texto, o emprego rotineiro do TP para prever o risco de sangramento pós-biopsia hepática¹¹⁴.

Paralelamente ao progresso científico no entendimento dos mecanismos da coagulação, o tratamento dos defeitos hemostáticos também se desenvolveu. Em 1840, houve o primeiro relato da infusão de sangue total como opção terapêutica para corrigir tendências hemorrágicas¹¹⁵, e, nos anos subsequentes, a transfusão se firmou como tratamento de escolha para defeitos presumidos na coagulação. Desta forma, pacientes que se acreditava terem um defeito da coagulação, como os cirróticos, eram tratados com sangue total quando apresentavam sangramentos e, até mesmo, profilaticamente, antes de cirurgias¹¹⁶. Nesta época, a transfusão perioperatória de sangue com fins hemostáticos não era orientada por testes da coagulação, e as indicações habituais eram a presença presumida de um defeito da coagulação ou a ocorrência de sangramento durante a cirurgia¹¹⁷.

Com o entendimento progressivo dos mecanismos envolvidos na coagulação, compreenderam-se as diferentes contribuições dos fatores da coagulação e das plaquetas. A partir disso, também se depreendeu que diferentes preparações de sangue poderiam ser usadas para tratar diferentes mecanismos de coagulopatia. Acredita-se que o primeiro relato do uso de plasma humano como agente hemostático ocorreu em 1935⁹. Entretanto, apenas na metade do século passado, com o advento do fracionamento de sangue total, o tratamento dos defeitos da coagulação com hemocomponentes e hemoderivados específicos passou a fazer parte da prática clínica¹¹⁸.

Ao mesmo tempo em que a disponibilidade de hemocomponentes passou a permitir um tratamento mais direcionado das coagulopatias, ela também deu origem à necessidade de parâmetros que orientassem a escolha entre os diferentes hemocomponentes disponíveis. Como a avaliação clínica não permite distinguir deficiências em cada um dos diversos componentes do sistema hemostático, as transfusões de hemocomponentes começaram a ser orientadas por parâmetros laboratoriais.

Devido à escassez de estudos sobre o tópico, as recomendações basearam-se em observações e recomendações de experts. No que diz respeito às transfusões de plasma em pacientes cirróticos, como já relatado previamente, a Dra. Sheila Sherlock recomendava, em seu livro-texto, o emprego rotineiro do TP para prever o risco de sangramento pós-biopsia hepática. Neste sentido, a biopsia era contraindicada caso o TP estivesse com alteração superior a 3 segundos em relação aos valores de referência. Por outro lado, em seu texto, não há qualquer menção à transfusão de plasma para a correção do TP visando à redução do risco de sangramento. Apesar disso, a verdade científica que prevaleceu na comunidade médica em geral foi: ao corrigir o TP, a transfusão de PFC, necessariamente, reduziria o risco de sangramento em quaisquer procedimentos invasivos realizados em cirróticos. A partir disso, os valores de TP passaram a ser amplamente usados como gatilhos transfusionais da transfusão de plasma antes de intervenções e, até mesmo, em cenários puramente clínicos¹¹⁹.

O gatilho de TP comumente empregado (inclusive em cirróticos) é por volta de 1,5 vezes o valor de controle, mas as evidências científicas que embasaram esta definição provêm de estudos com pacientes previamente hígidos e que receberam transfusão maciça de concentrados de hemácias durante cirurgia ou após trauma^{120,121}. Com a maior acessibilidade ao INR, seu propósito de monitorização dos cumarínicos foi distorcido, e a mesma alteração de 50% acima do valor de controle (ou seja, um INR > 1,5) passou a ser usada como gatilho transfusional. Além da escassez de evidências, a

premissa de que um TP 1,5 vezes o valor de controle corresponderia a um INR 1,5 vezes o valor de controle só seria válida para algumas tromboplastinas³⁷.

Mesmo sem estudos convincentes, estas recomendações se arraigaram à prática clínica da maioria dos médicos de todo o mundo e se consolidaram ainda mais ao serem incorporadas a recomendações de importantes sociedades científicas e órgãos reguladores¹²²⁻¹²⁴. Somente nos anos 80 e 90, começaram a surgir questionamentos acerca da capacidade destes exames em se correlacionar com o desenvolvimento de coagulopatia ou com a necessidade de transfusão¹²⁵.

3.7 Papel dos exames laboratoriais nas políticas transfusionais

Transfusão está diretamente relacionada à piora de desfechos em múltiplos cenários, inclusive no perioperatório de transplante hepático²². Por este motivo, a infusão de hemocomponentes deve ser reduzida ao mínimo necessário. A adesão a políticas transfusionais bem definidas, claramente, se presta a este fim. Um dos cerne de uma política transfusional adequada é o emprego de gatilhos transfusionais bem definidos. O gatilho clínico (percepção de coagulopatia) não permite instituir uma terapia alvo-dirigida nas coagulopatias, pois não é possível distinguir visualmente quais os componentes deficientes. Por este motivo, a terapia transfusional alvo-dirigida depende tão decisivamente da avaliação laboratorial da coagulação para minimizar o uso de hemocomponentes ao mínimo necessário²¹. Por sua vez, considera-se que um gatilho transfusional laboratorial é acurado quando ele se correlaciona com a percepção de coagulopatia, sinalizada, clinicamente, pela ocorrência de sangramento microvascular.

Na atualidade, as políticas transfusionais envolvidas no transplante de fígado são as mais heterogêneas possíveis¹⁴. Entre outras, há controvérsias acerca do gatilho transfusional mais adequado (exames convencionais

versus exames globais) e sobre quais seriam os valores úteis como gatilhos transfusionais²¹.

Diante do que revisamos na literatura, ratificou-se a carência e a relevância de pesquisas que, como o alvo do presente estudo, investiguem o potencial emprego de exames laboratoriais nas políticas transfusionais envolvidas no TOF.

4 MÉTODO

4.1 Participação e desenho do estudo

Realizou-se um estudo observacional de uma coorte histórica de pacientes submetidos a Transplante Ortotópico de Fígado com enxertos provenientes de doadores cadáveres, no período de 1º de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2010, realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Os critérios de exclusão foram: 1) Pacientes com idade inferior a 18 anos; 2) Pacientes que receberam transplantes duplos (fígado-rim); 3) Retransplantes; 4) Receptores não cirróticos; 5) Receptores com hepatite fulminante; 6) Pacientes recebendo medicamentos anticoagulantes ou antiplaquetários; e 7) Pacientes com dados incompletos.

O projeto desta pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará e aprovado, sob o número 083.08.10 (Anexo A). Em seguida, foi igualmente submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, recebendo o número 207/11 (Anexo B).

4.2 Técnica cirúrgica, manejo anestésico e monitorização intraoperatória

Durante a cirurgia, utilizou-se a técnica de preservação da veia cava inferior sem o uso de "bypass" veno-venoso, comumente denominada de *Piggy-back*¹²⁶. Para a preservação dos enxertos, utilizou-se tanto a Solução de Collins (*Fresenius Kabi*, São Paulo, SP, Brasil) quanto a Solução de Belzer – Universidade de Wisconsin (*DuPont Pharmaceuticals*, Wilmington, DE, EUA). Antes da reperfusão, todos os enxertos foram irrigados com,

aproximadamente, 1000 mL de Solução de Ringer com Lactato em temperatura ambiente com a finalidade de evacuar, através da veia cava infra-hepática, resíduos das soluções de preservação com altas concentrações de potássio, êmbolos gasosos e subprodutos do metabolismo anaeróbico.

Na sala de cirurgia, após instalar monitores de cardioscopia, oximetria de pulso e tensiômetro, dois acessos venosos periféricos de grosso calibre foram instalados. Após desnitrogenação pulmonar com oxigênio a 100%, a anestesia foi induzida pela administração de fármacos em sequência rápida. Utilizou-se etomidato (0,3 mg/kg), fentanil (2 a 5 µg/kg) e o relaxamento muscular foi obtido pela injeção de succinilcolina na dose de 1,5 mg/kg. Após intubação orotraqueal, os pulmões foram ventilados de forma a manter normocapnia intraoperatória e obter relação PaO_2/FiO_2 adequada. Ao longo da cirurgia, a manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano em concentração de 1%, a analgesia foi complementada com doses repetidas de fentanil e o relaxamento muscular foi obtido pela infusão venosa contínua de cisatracúrio na dose de 2 µg/kg/min.

Em seguida, canulou-se a artéria radial esquerda para registro contínuo da pressão arterial. Posteriormente, inseriu-se um cateter com lúmen duplo na veia jugular interna direita, a fim de infundir fluidos e fármacos e para aferir a pressão venosa central. Para a reposição volêmica, utilizou-se uma solução mista de Solução de Ringer com Lactato (475 mL) associada a Solução de Albumina Humana a 20% (25 mL). Não foram utilizados coloides sintéticos. O volume de fluidos infundidos ao longo da cirurgia foi determinado pelo anestesista responsável pelo caso, guiado pelo volume de sangue coletado em aspiradores e em compressas, por parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial média, frequência cardíaca e pressão venosa central), pelo débito urinário e por variáveis de perfusão tecidual (variação do lactato sérico e saturação venosa central de oxigênio). O débito urinário foi medido ao final de cada uma das três fases da cirurgia (pré-anepática, anepática e neo-hepática).

O sangue perdido foi: 1) aspirado; 2) imediatamente anticoagulado ao entrar pela ponta do aspirador (irrigado continuamente por solução de 30.000 unidades de heparina sódica em 1.000 mL de Solução Salina); 3) processado em uma máquina de recuperação de hemácias (tipo “*cell saver*”) (Compact-Advanced®, *Dideco*, Mirandola, Itália); e 4) devolvido ao paciente. Este aparelho foi utilizado em todos os pacientes, exceto naqueles com diagnóstico de neoplasia ou nos casos em que se constatou a presença contaminação/infecção da cavidade abdominal, conforme relatado pelo cirurgião.

4.3 Monitorização laboratorial

Foram determinados o estado ácido-base e os níveis plasmáticos de glicose e de eletrólitos, além de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e exames convencionais da coagulação (contagem plaquetária, concentração de fibrinogênio medida pelo Método de Clauss, TTPa, TP% e INR), nos tempos descritos mais adiante. As amostras de sangue que se mostraram incoaguláveis na análise laboratorial foram registradas com os seguintes valores: TP% = 0%, INR = 9,99 e TTPa > 120 segundos.

Amostras de sangue arterial foram obtidas por punção (no pré-operatório) ou por coleta a partir da linha arterial (no intraoperatório), preenchida apenas com solução salina sem adição de heparina. As coletas foram feitas em quatro momentos pré-determinados (dentro de 6 horas antes da cirurgia, e ao final de cada uma das três fases da cirurgia – pré-anepática, anepática e neo-hepática) e de acordo com o julgamento do anestesista responsável (Anexo C). As amostras de sangue foram coletadas em tubos de plástico contendo citrato de sódio a 3,2% (109 mmol/L), acondicionadas na proporção de 1 volume de anticoagulante para 9 volumes de sangue (Vacutainer®, *Becton-Dickinson*, Franklin Lakes, NJ, EUA), e enviadas ao centro laboratorial do hospital. O plasma pobre em plaquetas foi obtido por meio de centrifugação a 3500 rotações por minuto, durante 15

minutos a 25°C. As análises foram realizadas no laboratório do hospital, em até 30 minutos após a coleta.

4.4 Análise das amostras de sangue

As amostras foram analisadas no coagulômetro automatizado CA 1500® (Sysmex Corporation, Kobe, Japão). Em seus testes coagulométricos, ele avalia mudanças na turbidez plasmática por meio de dispersão da luz a 660 nm. O aparelho define o TP como o tempo levado para atingir 50% da variação máxima da dispersão da luz a 660 nm. Os reagentes utilizados foram Thromborel® S e Actin® FS (ambos de Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemanha) para a determinação do TP e do TTPa, respectivamente. Cada pacote de Thromborel® S contém uma tabela com valores de ISI específicos para o lote e para o analisador usados; durante o período analisado, os valores de ISI dos reagentes estiveram contidos entre 0,93 e 1,12. O uso do coagulômetro e dos reagentes foi orientado de acordo com as especificações dos fabricantes, seguindo as boas práticas de laboratório.

Os resultados do TP foram expressos em segundos, percentual de atividade da protrombina em relação à normalidade (TP%) e INR. Para cálculo do percentual de atividade, construía-se uma curva de diluição de plasma normal utilizando solução salina, e o resultado do paciente foi determinado como a diluição percentual do plasma normal que apresentou o mesmo TP em segundos. O INR foi calculado de acordo com fórmula padrão, já descrita na seção de Revisão de Literatura.

4.5 Monitorização da coagulação

Além da coleta dos exames convencionais da coagulação, o anesthesiologista responsável avaliava continuamente o campo cirúrgico e

interagia com a equipe cirúrgica, com o intuito de avaliar indícios clínicos de coagulopatia. Coagulopatia foi diagnosticada quando se detectava sangramento difuso oriundo de microvasos nas superfícies cruentas, nas bordas da ferida operatória, nas membranas mucosas ou nos sítios de punção vascular¹²⁷.

4.6 Pré-requisitos para hemostasia eficiente

Ao longo da cirurgia, manteve-se uma infusão profilática de Ácido Épsilon-Aminocaproico (20 mg/kg/h), exceto em pacientes com histórico de trombozes arteriais ou venosas.

Além do combate à hiperfibrinólise, buscou-se cumprir outros pré-requisitos para uma hemostasia eficiente. Utilizaram-se colchões e mantas térmicas e fluidos intravenosos aquecidos, com o alvo de manter a temperatura esofágica acima de 36°C. Doses de cloreto de cálcio foram repetidas com o objetivo de manter os níveis séricos de cálcio iônico acima de 1,1 mEq/L. Doses de bicarbonato de sódio foram repetidas de acordo com as demandas, visando manter os níveis de bicarbonato sérico próximos a 20 mEq/L. Unidades de sangue oriundas da máquina de recuperação de hemácias (tipo “*cell saver*”) foram transfundidas logo que recuperadas, e concentrados de hemácias alogênicos foram transfundidos quando necessário para manter o hematócrito acima de 25%.

4.7 Diagnóstico e manejo dos defeitos hemostáticos

4.7.1 Gatilho transfusional

Independentemente dos resultados dos exames da coagulação, a transfusão de PFC, de crioprecipitado ou de plaquetas só foi feita quando se diagnosticou coagulopatia. Este diagnóstico foi feito por um dos dois

cirurgiões-chefes da equipe. Durante todos os transplantes analisados, houve a participação de, pelo menos, um dos dois cirurgiões-chefes.

4.7.2 Seleção de hemocomponentes

Uma vez diagnosticada a coagulopatia, a seleção de hemocomponentes foi orientada pela gravidade da alteração laboratorial em relação a valores comumente considerados adequados (INR > 1,5; plaquetas < 50.000/mm³; fibrinogênio < 100 mg/dL). Na vigência de coagulopatia, considerou-se que alterações isoladas no INR sinalizavam necessidade de PFC, enquanto que alterações isoladas na contagem plaquetária e na dosagem de fibrinogênio indicavam a necessidade de concentrado de plaquetas e de crioprecipitado, respectivamente. As alterações foram tratadas sequencialmente, seguindo uma ordem decrescente do grau de desvio laboratorial. Desta forma, o primeiro hemocomponente transfundido era destinado a corrigir a maior anormalidade laboratorial detectada, e, assim, sequencialmente. As transfusões do segundo e do terceiro hemocomponentes só eram feitas se a transfusão do hemocomponente anterior não houvesse conseguido reverter a coagulopatia. A transfusão de crioprecipitado como primeiro hemocomponente só foi feita nos casos de coagulopatia originada unicamente por deficiência de fibrinogênio, conforme demonstrado pela dosagem no Método de Clauss; caso houvesse hipofibrinogenemia combinada a alteração do INR, fazia-se apenas a transfusão de PFC.

4.7.3 Dose inicial dos hemocomponentes

Utilizaram-se as doses comumente recomendadas para cada um dos hemocomponentes¹²⁸:

- Plasma fresco congelado: 15 mL/kg de peso corporal;

- Concentrado de Plaquetas: 1 unidade para cada 10 kg de peso corporal;
- Crioprecipitado: 1 unidade para cada 10 kg de peso corporal.

Em média, cada unidade de PFC tem um volume de 235 mL. Considerou-se que cada unidade de plaquetas obtida por aférese corresponderia a 7 unidades de plaquetas randômicas. A infusão de hemocomponentes era, imediatamente, interrompida quando se revertiam os sinais de coagulopatia, mesmo quando a dose do hemocomponente inicialmente calculada ainda não havia sido completamente infundida.

4.7.4 Protamina

Nos raros casos de coagulopatia concomitante à reinfusão de quantidades maciças (> 2.000 mL) de hemácias recuperadas pela máquina de *cell saver* e refratária à transfusão de componentes hemostáticos, infundiu-se sulfato de protamina (50 mg) para antagonizar possíveis quantidades residuais de heparina. Além desta indicação, a mesma dose de protamina descrita acima foi usada quando um efeito heparinoide foi demonstrado por prolongamento importante e isolado do TTPa após a reperfusão.

4.8 Análise das variáveis preditoras da indicação de transfusão de PFC durante o TOF

Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que receberam PFC durante a cirurgia (Grupo PFC) e os que não receberam PFC durante a cirurgia (Grupo Não-PFC). Entre os grupos, foram comparados dados demográficos, cirúrgicos, laboratoriais, transfusionais e características dos doadores. Os dados demográficos e cirúrgicos avaliados no receptor foram: gênero, idade, etiologia, presença de carcinoma hepatocelular, escore MELD, e tempos de isquemia fria e quente. Pacientes na lista de espera que

apresentavam carcinoma hepatocelular ou outras situações especiais receberam pontos excepcionais, resultando em escores MELD *corrigidos* superiores aos seus escores MELD *puros* (calculados unicamente com base em exames laboratoriais)¹²⁹. Os dados laboratoriais coletados foram descritos no item 4.3. Também foram documentados todos os hemocomponentes transfundidos durante a cirurgia. No que diz respeito ao doador, foram reunidos os seguintes dados: idade, sódio sérico e níveis plasmáticos das transaminases glutâmico pirúvica (TGP) e glutâmico oxalacética (TGO). O desfecho avaliado foi a transfusão de PFC durante o TOF. O Anexo C ilustra a coleta de dados.

4.9 Resultados pós-operatórios

Além da análise de variáveis preditoras da transfusão de PFC durante o TOF, alguns resultados pós-operatórios foram avaliados com o intuito de detectar possíveis impactos desta transfusão. Compararam-se entre os dois grupos: as sobrevidas em 1 semana, em 1 mês e em 1 ano; o tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva até a alta para a enfermaria; a ocorrência de reoperações por sangramento dentro das primeiras 6 horas pós-operatórias e que foram caracterizadas, ao final da reabordagem, como resultantes de coagulopatia.

4.10 Análise estatística

As características de cada grupo de pacientes foram descritas por médias e desvios-padrão para as medidas quantitativas, e frequências absolutas e relativas para as medidas qualitativas.

Os valores dos ECC em ambos os grupos e em cada momento de avaliação foram descritos por médias e desvios-padrão. Os valores dos ECC foram comparados segundo necessidade de PFC e segundo momentos de

avaliação, utilizando-se Análises de Variâncias com Medidas Repetidas com Dois Fatores (supondo matrizes de correlação componente-simétricas entre os momentos de avaliação¹³⁰). Quando necessário, as análises de variâncias foram seguidas do Teste de Comparações Múltiplas de Bonferroni¹³¹.

Foram criadas as curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*)¹³² para descrever o desempenho dos ECC em discriminar o uso de PFC em *qualquer fase* da cirurgia e em *cada fase* da cirurgia. Para a elaboração das curvas ROC derivadas das aferições em cada fase da cirurgia, foram incluídos apenas os pacientes que não haviam recebido qualquer transfusão de PFC até a medição dos ECC. Calculou-se as áreas sob as diversas curvas ROC (AUC) desenhadas. Foram identificados os pontos de corte que forneceram o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para discriminação do uso de PFC. A acurácia diagnóstica dos ECC foi categorizada como falha ($AUC \leq 0,6$), baixa ($0,6 < AUC \leq 0,7$), fraca ($0,7 < AUC \leq 0,8$), boa ($0,8 < AUC \leq 0,9$) ou excelente ($0,9 < AUC \leq 1,0$)¹³³.

As características quantitativas foram comparadas segundo uso de PFC empregando-se testes t-Student¹³⁴. Para as variáveis nominais avaliadas, utilizou-se teste qui-quadrado para avaliar a existência de associação com transfusão de PFC. As variáveis que se mostraram significantes nesta análise univariada foram incluídas em uma análise de regressão logística múltipla¹³¹ para identificar fatores de risco pré-operatórios independentes para a transfusão de PFC em *qualquer fase* da cirurgia.

A permanência em UTI foi comparada entre os grupos utilizando-se o teste de Mann-Whitney. Para comparar o tempo de sobrevida segundo o uso de PFC, foi utilizado o método de Kaplan-Meier, e as curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste de Log-Rank¹³⁵.

Os testes foram realizados considerando-se um nível de significância de 5%. Para as análises, foram utilizados os *softwares* Microsoft Excel 2003 (*Microsoft Inc.*, Seattle, WA, EUA), SAS 8.0 (*SAS Institute Inc.*, Cary, NC, EUA) e SPSS for Windows 15.0 (*SPSS Inc.*, Chicago, IL, USA).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Participação no estudo

Dos 507 pacientes incluídos inicialmente no estudo, 176 apresentavam um ou mais critérios de exclusão. Em seguida, 34 pacientes foram excluídos da análise por terem apresentados dados incompletos. Com isso, 297 pacientes foram avaliados e divididos em 2 grupos: grupo de pacientes que recebeu PFC no intraoperatório (Grupo PFC; $n = 88$) e grupo de pacientes que não recebeu PFC no intraoperatório (Grupo Não-PFC; $n = 209$). Todos os pacientes que foram analisados receberam infusão contínua de ácido épsilon-aminocaproico durante a cirurgia.

Figura 2 - Fluxograma de participação no estudo

5.2 Caracterização da população e dos resultados pós-operatórios

Cerca de 75% dos pacientes foi do gênero masculino, e a idade média foi de 49 ± 12 anos. As causas mais frequentes foram o Vírus Hepatotrópico C e o Álcool. A média do escore MELD puro, calculado exclusivamente com base em exames laboratoriais, foi de 18 ± 6 . Já o escore MELD corrigido, que confere pontos excepcionais devido à priorização por situações especiais¹²⁹, apresentou média de 20 ± 5 . O carcinoma hepatocelular (CHC) esteve presente em 20,2% dos pacientes. Pacientes do Grupo PFC eram mais jovens, tiveram um escore MELD puro significativamente maior e apresentaram uma incidência de CHC significativamente menor, em relação ao Grupo Não-PFC. Não houve diferença significativa nos tempos de isquemia fria e quente entre os dois grupos.

Tabela 1 – Características demográficas e cirúrgicas dos pacientes estudados

VARIÁVEL	GRUPO			Valor P
	Todos os pacientes (n = 297)	Grupo PFC (n = 88)	Grupo Não-PFC (n = 209)	
Dados Demográficos e Cirúrgicos				
Gênero (masculino)	74,4%	67%	77,5%	0,059
Idade (anos)	49 (± 12)	46 (± 12)	50 (± 12)	0,018
Causa (%)				0,644
Vírus C	28	28,4	27,8	
Álcool	25,2	25	25,4	
Criptogênica	10,4	6,9	12	
Vírus B	10,1	10,2	10	
Outros	26,3	29,5	24,8	
Escore MELD Puro	18 (± 6)	19 (± 6)	17 (± 5)	0,009
Presença de Carcinoma Hepatocelular	20,2%	8%	25,4%	<0,001
Escore MELD Corrigido	20 (± 5)	20 (± 6)	20 (± 5)	0,975
Tempo de Isquemia Fria (minutos)	346 (± 101)	379 (± 114)	338 (± 97)	0,094
Tempo de Isquemia Quente (minutos)	47 (± 9)	49 (± 13)	39 (± 10)	0,183

NOTA: Os resultados entre parênteses representam os desvios-padrão. Para avaliar a existência de associação com transfusão de PFC, utilizaram-se testes t-Student para as variáveis quantitativas e teste qui-quadrado para as variáveis nominais.

Com relação aos dados laboratoriais, pacientes do Grupo PFC tiveram valores pré-operatórios de hemoglobina, hematócrito, fibrinogênio e TP%, bem como nível de hemoglobina ao final da cirurgia, significativamente piores quando comparados ao Grupo Não-PFC. As comparações entre os valores intraoperatórios dos ECC para os dois grupos serão descritas mais adiante, na Tabela 6 e no Anexo D (Tabelas 13, 14 e 15).

Tabela 2 – Características laboratoriais dos pacientes estudados

VARIÁVEL	GRUPO			Valor P
	Todos os pacientes (n = 297)	Grupo PFC (n = 88)	Grupo Não-PFC (n = 209)	
Dados Laboratoriais				
Hb no Pré-operatório (g/dL)	11,5 (± 2,1)	10,8 (± 1,8)	11,8 (± 2,2)	<0,001
Ht no Pré-operatório (%)	33,8 (± 6)	31,7 (± 5)	34,8 (± 6,2)	<0,001
Contagem Plaquetária no Pré-operatório (x 10 ⁹ /L)	96 (± 71)	85 (± 62)	100 (± 74)	0,084
Dosagem de Fibrinogênio no Pré-operatório (mg/dL)	194 (± 82)	162 (± 70)	207 (± 84)	<0,001
TTPa no Pré-operatório(s)	38,4 (± 17,4)	44 (± 18,8)	36 (± 16,2)	0,228
TP% no Pré-operatório	56,3 (± 14,5)	50,6(± 15,1)	58,7 (± 13,6)	<0,001
INR no Pré-operatório	1,7 (± 0,5)	1,9 (± 0,6)	1,6 (± 0,3)	0,223
Hb ao final da cirurgia (g/dL)	9,1 (± 2)	8,1 (± 1,5)	9,5 (± 2,1)	<0,001

NOTA: Os resultados entre parênteses representam os desvios-padrão. Para avaliar a existência de associação com transfusão de PFC, utilizaram-se testes t-Student para as variáveis quantitativas.

A respeito das transfusões, aproximadamente, a metade (50,2%) dos pacientes não recebeu nenhum tipo de hemocomponente. Comparativamente, o Grupo PFC teve taxas transfusionais significativamente maiores para todos os hemocomponentes ($p < 0,001$), excetuando-se o crioprecipitado. Além de apresentarem maiores taxas transfusionais, os pacientes do Grupo PFC receberam quantidades

significativamente maiores de todos os hemocomponentes ($p < 0,001$), com exceção de crioprecipitado, para o qual não houve diferença entre os grupos ($p = 0,887$).

Tabela 3 – Características transfusionais dos pacientes estudados

VARIÁVEL	GRUPO			Valor P
	Todos os pacientes (n = 297)	Grupo PFC (n = 88)	Grupo Não-PFC (n = 209)	
Dados Transfusionais				
Concentrados de Plaquetas transfundidos (unidades/paciente)	0,9 (± 2,4)	2,2 (± 3,6)	0,3 (± 1,4)	<0,001
Crioprecipitado transfundido (unidades/paciente)	0,3 (± 1,3)	0,3 (± 1,3)	0,3 (± 1,1)	0,887
PFC transfundido (unidades/paciente)	1,3 (± 2,3)	4,4 (± 1,9)	0	<0,001
Concentrados de Hemácias transfundidos (unidades/paciente)	0,7 (± 1,3)	1,5 (± 1,7)	0,4 (± 0,9)	<0,001
Pacientes que receberam Concentrado de Hemácias (%)	32	56,8	21,5	<0,001
Pacientes que receberam Concentrado de Plaquetas (%)	13,8	31,5	6,2	<0,001
Pacientes que receberam Crioprecipitado (%)	3,7	4,5	3,3	<0,001
Pacientes que receberam outros hemocomponentes diferentes de PFC	41,4	71,6	28,7	<0,001
Pacientes não transfundidos (%)	50,2	0	71,3	<0,001

NOTA: Os resultados entre parênteses representam os desvios-padrão. Para avaliar a existência de associação com transfusão de PFC, utilizaram-se testes t-Student para as variáveis quantitativas e teste qui-quadrado para as variáveis nominais.

No que concerne aos doadores cujos órgãos foram utilizados como enxertos nos pacientes deste estudo, dentre as variáveis analisadas, apenas a dosagem sérica de TGO apresentou diferença significativa, apresentando-se menor nos pacientes do grupo PFC ($p = 0,042$).

Tabela 4 – Características dos doadores envolvidos com os pacientes transplantados avaliados

VARIÁVEL	GRUPO			Valor P
	Todos os pacientes (n = 297)	Grupo PFC (n = 88)	Grupo Não-PFC (n = 209)	
Idade (anos)	35 ($\pm$ 1)	34 ($\pm$ 2)	35 ($\pm$ 2)	0,198
Sódio Sérico (mEq/L)	153,6 ($\pm$ 0,9)	153,4 ($\pm$ 1,2)	153,9 ($\pm$ 1,0)	0,614
TGO (IU/L)	103,5 ($\pm$ 8,1)	91,3 ($\pm$ 8,9)	108,9 ($\pm$ 7,7)	0,042
TGP (IU/L)	94,2 ($\pm$ 5,2)	83,8 ($\pm$ 5,7)	98,7 ($\pm$ 4,9)	0,591

NOTA: Os resultados entre parênteses representam os desvios-padrão. Para avaliar a existência de associação com transfusão de PFC, utilizaram-se testes t-Student para as variáveis quantitativas.

No que diz respeito aos resultados pós-operatórios avaliados, a Tabela 5 demonstra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A Figura 3 ilustra as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier que, comparadas pelo Teste Log-Rank, demonstraram não ter havido diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os dois grupos.

Tabela 5 – Resultados pós-operatórios avaliados nos pacientes estudados

VARIÁVEL	GRUPO			Valor P
	Todos os pacientes (n = 297)	Grupo PFC (n = 88)	Grupo Não-PFC (n = 209)	
Reoperações precoces (< 6h) por coagulopatia (%)	9,1	8,5	10,2	0,723
Permanência em UTI (dias)	3,8 ($\pm$ 2,2)	4,3 ($\pm$ 2,8)	3,6 ($\pm$ 1,8)	0,082
Sobrevida do paciente				0,482
7 dias (%)	91,2	86,4	93,3	
30 dias (%)	85,9	81,8	87,6	
1 ano (%)	78,1	79,5	77,5	

NOTA: os resultados entre parênteses representam os desvios-padrão. Para comparar a permanência em UTI entre os grupos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Figura 3 - Função de sobrevida dos pacientes pelo método de Kaplan-Meier, segundo o uso de PFC

5.3 Comportamento dos ECC durante o TOF

A Tabela 6 demonstra que, considerando-se a faixa referencial de normalidade, em ambos os grupos, os valores de TP% estão basalmente reduzidos e os valores de TTPa e INR estão basalmente aumentados.

As Tabelas 13, 14 e 15 (contidas no Anexo D) demonstram que, em qualquer dos grupos, os valores médios de TP%, INR e TTPa apresentaram piora progressiva e significativa ($p < 0,001$), fase a fase, ao longo da cirurgia. Estas tabelas também ilustram que, comparativamente, excetuando-se as medidas pré-operatórias de INR ($p = 0,223$) e de TTPa ($p = 0,228$), os valores médios de TP%, INR e TTPa foram estatisticamente piores no Grupo PFC ($p < 0,001$), qualquer que fosse o momento da avaliação.

Tabela 6 – Descrição dos exames convencionais da coagulação, segundo uso de PFC e momentos da cirurgia

VARIÁVEL	MOMENTO	GRUPO NÃO-PFC (N = 209)		GRUPO PFC (N = 88)	
		Média	DP*	Média	DP*
TP%	Pré-operatório (< 6h)	58,72	13,56	50,55	15,14
	Final da Pré-Anepática	46,12	12,66	35,43	14,88
	Final da Anepática	35,40	11,39	26,07	12,45
	Final da Neo-hepática	28,58	8,59	21,23	9,99
INR	Pré-operatório (< 6h)	1,57	0,35	1,87	0,63
	Final da Pré-Anepática	1,98	0,50	2,78	1,29
	Final da Anepática	2,57	0,76	3,80	1,87
	Final da Neo-hepática	3,06	0,78	4,45	1,87
TTPa (s)	Pré-operatório (< 6h)	36,00	16,26	44,02	18,84
	Final da Pré-Anepática	47,26	31,20	67,25	32,98
	Final da Anepática	76,82	27,46	93,46	32,03
	Final da Neo-hepática	93,69	24,97	105,56	22,23

*DP: desvio padrão.

As Análises de Variâncias (Tabela 7) demonstraram que os resultados de todos os ECC são afetados de forma significativa pela transfusão de PFC e pelo momento da aferição, de tal forma que os comportamentos de todos os ECC em pacientes que receberam e que não receberam PFC diferiram estatisticamente ao longo dos momentos avaliados ($p < 0,05$ para "Momento*PFC" em todas as análises).

Tabela 7 – Resultado das análises de variâncias para comparação de exames convencionais da coagulação segundo uso de PFC e momentos da cirurgia

VARIÁVEL	FATOR	GL NUM.	GL DEN.	VALOR F	VALOR P
TP%	PFC	1	295	44,25	<0,001
	Momento	3	885	848,93	<0,001
	Momento*PFC	3	885	2,62	0,049
INR	PFC	1	295	95,97	<0,001
	Momento	3	885	393,02	<0,001
	Momento*PFC	3	885	29,38	<0,001
TTPa (s)	PFC	1	295	40,24	<0,001
	Momento	3	885	365,23	<0,001
	Momento*PFC	3	885	3,5	0,015

5.4 Análise multivariada para prever o uso de PFC durante o TOF

Dentre as variáveis pré-operatórias que apresentaram, individualmente, alguma influência sobre o uso de PFC em qualquer momento da cirurgia (Tabelas 1 e 2), apenas as variáveis Hematócrito pré-operatório ($p < 0,001$), Fibrinogênio pré-operatório ($p < 0,001$) e ausência de Carcinoma Hepatocelular ($p = 0,004$) foram identificadas como preditores independentes da indicação de transfusão de PFC durante o TOF, conforme demonstrado na Tabela 8. Neste sentido, cada aumento de 1% no hematócrito pré-operatório acarreta em redução de 10% na chance de uso de PFC; além disso, cada elevação de 1 mg/dL do fibrinogênio pré-operatório acarreta redução de 1% na chance de uso de PFC; por fim, pacientes que não têm carcinoma hepatocelular possuem 3,57 vezes mais chance de uso de PFC que aqueles com este tipo de câncer.

Tabela 8 – Resultado da regressão logística múltipla das características basais para prever uso de PFC durante a cirurgia

VARIÁVEL	OR	IC (95%)		VALOR P
		Inferior	Superior	
Hematócrito pré-operatório	0,90	0,85	0,95	<0,001
Fibrinogênio pré-operatório	0,99	0,98	0,99	<0,001
Carcinoma Hepatocelular	3,57	1,50	8,48	0,004
Idade	0,98	0,96	1,00	0,114
TP% pré-operatório	0,98	0,95	1,01	0,182
TGO do doador	0,92	0,85	0,99	0,213
Hb pré-operatório	1,30	0,67	2,50	0,385
Escore MELD puro	1,02	0,97	1,07	0,524

5.5 Desempenho dos ECC para prever o uso de PFC durante o TOF

A Tabela 9 mostra os melhores pontos de corte pré-operatórios de INR, TP% e TTPa para discriminar uso de PFC em qualquer momento da cirurgia. Para fins comparativos, descreveu-se a acurácia das dosagens pré-operatórias de hematócrito e de fibrinogênio, identificados na análise multivariada como preditores independentes da indicação de transfusão de PFC em qualquer momento do TOF. Mesmo em seus melhores pontos de corte, a *performance* de qualquer destes exames no pré-operatório pode ser categorizada como baixa¹³³, conforme ilustrado pelas áreas sob suas curvas ROC.

Tabela 9 – Melhores pontos de corte pré-operatórios para discriminar a indicação do uso de PFC em qualquer momento da cirurgia

VARIÁVEL	PONTO DE CORTE	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
INR Pré-operatório	1,605	65,9	61,2	41,7	81,0	0,636
TP% Pré-operatório	52,48	62,5	64,6	42,6	80,4	0,635
TTPa (s) Pré-operatório	34,75	61,4	59,3	38,8	78,5	0,603
Ht Pré-operatório (%)	28,95	65,9	65,1	44,3	81,9	0,655
Fibrinogênio Pré-operatório (mg/dL)	120,5	67,0	67,0	46,1	82,8	0,670

Complementando a Tabela 9, foram construídas curvas ROC para avaliar a acurácia dos resultados pré-operatórios destes exames em prever a transfusão de PFC em qualquer fase da cirurgia (Tabela 10).

Tabela 10 – Curvas ROC relativas à *performance* dos ECC em prever a indicação da transfusão de PFC em qualquer momento da cirurgia

NOTA: Eixo Y = sensibilidade; Eixo X = 1 – especificidade. Para estas curvas, as amostras de sangue foram coletadas no período pré-operatório, e avaliou-se a capacidade dos testes em prever a indicação de transfusão de PFC em qualquer fase da cirurgia.

Adicionalmente à avaliação de *performance* descrita acima, avaliou-se a acurácia dos ECC em prever a indicação de transfusão de PFC especificamente na fase do TOF seguinte à aferição dos exames (Tabela 11). A Tabela 12 ilustra os melhores pontos de corte identificados e as medidas associadas a eles. De forma geral, as Tabelas 11 e 12 demonstram que, independentemente do momento da aferição, a acurácia dos ECC foi baixa, apresentando valores de AUC, sensibilidade e especificidade que não alcançaram sequer 70%. Especificamente no que diz respeito à predição do uso de PFC durante a primeira fase da cirurgia, a acurácia dos ECC medidos no pré-operatório pode ser considerada falha ($AUC < 0,60$). Para o INR e para o TP%, a acurácia tendeu a ser ligeiramente melhor nas amostras coletadas ao final da fase pré-anepática, enquanto a *performance* do TTPa foi melhor nas medidas feitas ao final da fase anepática.

Além disso, a Tabela 12 contém os pontos de corte associados a uma especificidade o mais próximo possível de 90%, conforme identificados a partir das curvas ROC da Tabela 11.

Tabela 11 – Curvas ROC relativas à *performance* dos ECC em prever a indicação da transfusão de PFC na fase do TOF subsequente à aferição

NOTA: Eixo Y = sensibilidade; Eixo X = 1 – especificidade. Para estas curvas, as amostras de sangue foram coletadas no período Pré-operatório, ao final da fase Pré-anepática e ao final da Fase Anepática, e avaliou-se a capacidade dos ECC em prever a indicação de transfusão de PFC iniciada durante a fase Pré-anepática, durante a fase Anepática ou na fase Neo-hepática, respectivamente.

Tabela 12 – Melhores pontos de corte dos ECC e valores de corte dos ECC associados a uma especificidade de 90%, conforme extraído das curvas ROC da Tabela 11

VARIÁVEL	MOMENTO DA AFERIÇÃO	PONTO DE CORTE	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
INR	Pré-operatório (< 6h)	1,68	60	60,6	5	97,8	0,603
	Final da Pré-anepática	2,18	71,6	66	47	84,7	0,688
	Final da Anepática	3,75	65,9	66,5	45,3	82,2	0,682
INR (90% de especificidade)	Pré-operatório (< 6h)	2,14	20	89,9	6,5	97	0,549
	Final da Pré-anepática	2,62	42	90	63,8	78,7	0,66
	Final da Anepática	3,52	47,7	90	66,7	80,3	0,658
TP%	Pré-operatório (< 6h)	55,07	60,0	51,2	4,1	97,4	0,556
	Final da Pré-anepática	37,00	64,3	67,3	17,0	94,8	0,668
	Final da Anepática	28,70	60,9	65,2	32,5	85,9	0,641
TP% (90% de especificidade)	Pré-operatório (< 6h)	39,41	20,0	89,9	6,5	97,0	0,549
	Final da Pré-anepática	27,88	42,9	90,0	30,8	93,8	0,664
	Final da Anepática	20,31	37,5	90,1	51,1	84,0	0,638
TTPa (s)	Pré-operatório (< 6h)	33,35	50,0	44,6	3,1	96,2	0,573
	Final da Pré-anepática	45,85	64,3	60,6	14,5	94,2	0,624
	Final da Anepática	83,30	67,2	60,9	32,1	87,1	0,641
TTPa (s) (90% de especificidade)	Pré-operatório (< 6h)	50,50	20,0	89,9	6,5	97,0	0,549
	Final da Pré-anepática	80,20	32,1	90,0	25,0	92,7	0,611
	Final da Anepática	119,5	54,7	79,4	42,2	86,4	0,630

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: 1) Os ECC não foram identificados como variáveis preditoras da indicação de transfusão de PFC durante o TOF, de maneira que, quaisquer que sejam os pontos de corte ou momentos de coleta analisados, estes testes apresentaram baixas sensibilidade e especificidade para predizer a subsequente indicação de transfusão de PFC; 2) Todos os pacientes, independentemente da necessidade de transfusão de PFC, apresentaram piora progressiva nos resultados dos ECC (TP%, TTPa e INR); 3) As taxas de transfusão a cada transplante foram baixas neste estudo, e o grupo dos doentes que recebeu transfusão de PFC apresentou-se basalmente mais grave e, de forma geral, recebeu transfusões de todos os hemocomponentes de forma mais frequente e em maiores quantidades; e 4) A transfusão de PFC não esteve associada a piora significativa nos resultados pós-operatórios avaliados, sejam estes precoces ou tardios.

A média de uso de hemocomponentes nas cirurgias de transplante hepático tem caído consideravelmente nos últimos 20 anos¹³⁶. Uma parcela considerável desta redução é atribuída ao uso de antifibrinolíticos, ao avanço das técnicas cirúrgicas e anestésicas, e também à melhor preservação do enxerto¹³⁷. Entretanto, mesmo após cinco décadas do primeiro TOF, as práticas transfusionais para preservar hemostasia adequada durante esta cirurgia ainda são caracterizadas por ampla variabilidade. Neste sentido, especula-se que a heterogeneidade no manejo das anormalidades hemostáticas com a transfusão de PFC e de plaquetas pode ser ainda mais significativa do que as controvérsias que permeiam a indicação da transfusão de concentrados de hemácias¹³⁶. Neste estudo, as médias de unidades transfundidas de todos os hemocomponentes apresentaram-se próximas àquelas recentemente publicadas por um centro de transplante hepático canadense com práticas transfusionais reconhecidamente

restritivas¹³⁸. As variáveis hematológicas pré-operatórias (Hb, INR, contagem plaquetária) dos nossos pacientes foram similares às descritas no estudo de Massicotte *et al.*¹³⁸. Entretanto, em comparação com tal estudo, a incidência de pacientes que não receberam transfusão de nenhum hemocomponente foi significativamente inferior (50,2% *versus* 79,6%). Conjuntamente com tais autores, nossas taxas transfusionais estão entre as menores já descritas na última década^{139,140}. Massicotte *et al.*, diferentemente de nosso grupo, empregaram restrição hídrica, flebotomia e uso liberal de medicamentos vasopressores, o que pode ter contribuído para algumas das diferenças encontradas. Além disso, tal estudo não apresentou detalhes acerca do protocolo transfusional adotado, da etiologia da doença hepática e da incidência de carcinoma hepatocelular, e todos estes fatores podem ter alguma influência sobre as taxas transfusionais. Assim como o grupo canadense, nosso estudo empregou uma estratégia de terapia transfusional de “resgate” (em vez de transfusões “profiláticas”), combinada à manutenção de pré-requisitos para uma hemostasia eficiente, ao uso de antifibrinolíticos em infusão contínua, ao emprego de recuperação intraoperatória de hemácias, e a um time cirúrgico habilidoso e metuculoso. Tais cuidados levam a um uso restritivo de hemocomponentes e à redução de taxas transfusionais, o que pode melhorar os resultados perioperatórios do TOF e evitar outros problemas já enumerados previamente.

Embora algum grau de hiperfibrinólise possa estar presente em até 82,5% dos pacientes submetidos ao TOF¹⁴¹, seu diagnóstico formal, a indicação de antifibrinolíticos e a dose destes fármacos têm representado grandes desafios nos centros em que exames globais da coagulação não estão disponíveis. Como a maior parte dos centros ainda não dispõe de tais exames, a maioria deles preconiza o uso de antifibrinolíticos profilaticamente e/ou às cegas, a despeito dos receios acerca de trombogenicidade¹⁴². Buscando um equilíbrio entre combater a hiperfibrinólise e evitar potenciais complicações trombóticas, optou-se por uma infusão de ácido épsilon-aminocaproico em doses baixas, porém presumidamente suficientes para controlar a hiperfibrinólise durante o transplante hepático^{141,143}. Dentre os

pacientes inicialmente incluídos no estudo, houve 19 casos (3,7%) de retransplante por trombose de artéria hepática. Esta incidência está de acordo com resultados advindos do uso de diferentes agentes antifibrinolíticos e administrados em variados regimes terapêuticos descritos na literatura^{25,144}. A contribuição dos antifibrinolíticos como fatores de risco para trombose já foi questionada¹⁴⁵. Entretanto, como estes fármacos parecem eficazes em reduzir a perda sanguínea¹⁴², o uso do ácido épsilon-aminocaproico foi, certamente, risco-benéfico para alcançar as baixas taxas de transfusão de todos os hemocomponentes demonstradas neste estudo.

Nossa taxa de reoperações precoces por coagulopatia (9,1%) foi inferior às comumente relatadas^{138,146}, entretanto, em nosso estudo, não foram contabilizadas as reoperações em que sangramentos oriundos de anastomoses vasculares foram as causas da reabordagem cirúrgica. A sobrevida a longo prazo foi mais prolongada nos pacientes do Grupo Não-PFC, mas não houve significância estatística neste e nos demais resultados pós-operatórios avaliados. Por outro lado, alguns desfechos potencialmente influenciáveis por transfusões não foram avaliados neste estudo, como a incidência de disfunção orgânica e de eventos tromboembólicos, e, também, o tempo total de permanência hospitalar. O efeito negativo das transfusões de PFC sobre os resultados perioperatórios não é universal¹⁴⁷ e parece ser relacionado ao volume transfundido¹⁴⁸. Consequentemente, o tamanho da nossa amostra pode ter sido insuficiente para detectar resultados pós-operatórios adversos dentro de um cenário de taxas e de volumes transfusionais tão reduzidos. Além disso, potenciais diferenças na população estudada, nos protocolos transfusionais e no manejo global dos transplantados podem ter contribuído para discrepâncias entre este e outros estudos.

Demonstrou-se que, de forma geral, os valores dos ECC se apresentam alterados já no período pré-operatório dos pacientes submetidos ao TOF. Adicionalmente, os resultados intraoperatórios destes exames exibiram uma piora progressiva na hemostasia plasmática ao longo do transplante, independentemente da transfusão de PFC. Vários fatores

podem ser responsabilizados por estas anormalidades. A cirrose é caracterizada por uma reduzida capacidade hepática de sintetizar fatores da coagulação. Além disso, pacientes cirróticos comumente apresentam hiperfibrinólise,⁴⁹ ou, menos frequentemente, coagulação intravascular crônica⁵⁵, que podem contribuir para um declínio adicional nos fatores plasmáticos da coagulação. Esta redução basal nos níveis dos fatores da coagulação prolonga o tempo levado até a formação do coágulo de fibrina, explicando as anormalidades encontradas nos ECC. Alguns fatores deletérios à coagulação durante o TOF foram evitados neste estudo, tais como hipotermia, hipocalcemia, acidose, anemia e hiperfibrinólise. Entretanto, durante a cirurgia, vários outros desafios à hemostasia se combinam e comprometem ainda mais a frágil capacidade hemostática basal destes pacientes, como: perda, consumo e diluição de fatores da coagulação, liberação de fatores heparinoides e um período de completa ausência de função hepática⁸⁹. Estes insultos são responsáveis por grande parte da piora progressiva dos ECC durante o TOF e, por este motivo, esta tendência ao agravamento ocorre independentemente da transfusão de PFC. O uso de ácido épsilon-aminocaproico, habitualmente, não extingue por completo o processo de fibrinólise, e, por este motivo, artefatos laboratoriais decorrentes de subprodutos da fibrinólise também podem ter contribuído para os resultados dos ECC¹⁴⁹.

Valores pré-operatórios de INR e TTPa não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Entretanto, tão logo se chegou ao fim da primeira fase do TOF, os pacientes do Grupo PFC já passaram a exibir um padrão significativamente pior nos ECC, prosseguindo, desta forma, até o final da cirurgia, em comparação ao Grupo Não-PFC. Este achado pode refletir um estado hemostático previamente mais frágil e/ou uma maior exposição a agressões intraoperatórias à hemostasia no Grupo PFC. Pacientes deste grupo tiveram menor incidência de carcinoma hepatocelular e um escore MELD puro mais alto. Conforme já demonstrado, a gravidade da doença hepática está relacionada a maiores taxas transfusionais durante o TOF. Também, nos parece bem estabelecido que tumores malignos podem induzir

um estado de hipercoagulabilidade por múltiplos mecanismos¹⁵⁰, o que poderia, de forma geral, se contrapor às muitas agressões intraoperatórias à hemostasia e, assim, reduzir a demanda por PFC. A análise multivariada, ao identificar a ausência de carcinoma hepatocelular como um preditor independente da transfusão de PFC, ratificou o mecanismo pró-coagulante intrínseco desta neoplasia, independentemente do seu efeito sobre a pontuação do escore MELD.

Além disso, no grupo PFC, a transfusão de todos os hemocomponentes foi mais comum, e mais hemocomponentes por paciente foram transfundidos, exceto pelo crioprecipitado (o componente com menores taxas transfusionais em ambos os grupos). Também, este grupo de pacientes apresentou menores valores pré-operatórios de hemoglobina e de fibrinogênio, e os seus papéis na hemostasia têm recebido destaque crescente, como já descrito. Validando estas observações, hematócrito pré-operatório, fibrinogênio pré-operatório e a ausência de carcinoma hepatocelular foram identificados na análise multivariada como os únicos fatores de risco independentes para a indicação de transfusão de PFC durante o TOF. Além dos possíveis fatores contribuintes analisados e já enumerados, o grupo PFC também pode ter sido mais exposto a outras influências negativas na hemostasia, tais como maior perda sanguínea e hemodiluição, que não foram avaliadas no presente estudo.

Na análise univariada dos parâmetros dos doadores, houve um achado isolado de dosagens séricas de TGO discretamente mais elevadas no grupo Não-PFC. Embora este seja um dos parâmetros da qualidade do enxerto, os níveis de ambas as transaminases em ambos os grupos manteve-se abaixo dos valores comumente adotados na definição de "enxertos marginais"¹⁵¹ e não implicaram em maiores as taxas transfusionais no grupo Não-PFC.

Embora os ECC tenham se comportado diferentemente entre os pacientes que receberam e os que não receberam transfusões de PFC durante o TOF, estes exames se apresentaram como não preditores da indicação de transfusão de PFC. Independentemente do momento de coleta da amostra e do desfecho avaliado (transfusão de PFC em qualquer

momento do TOF *versus* transfusão de PFC em cada fase do TOF), nenhum dos testes avaliados, mesmo em seus melhores pontos de corte para prever a transfusão de PFC, alcançaram valores de AUC, sensibilidade e especificidade acima de 70%. Por este motivo, estes pontos de corte não devem ser usados para prever ou orientar a terapia transfusional durante o TOF.

A inacurácia preditiva dos ECC no TOF já havia sido descrita²²⁻²⁵. A maioria destes estudos tentou correlacionar, sem sucesso, os resultados pré-operatórios dos ECC com o volume de perda sanguínea ou com o número de unidades de concentrados de hemácias transfundidas durante o TOF. Além de uma possível incapacidade preditiva intrínseca, pelo menos, três fatores metodológicos críticos podem ser apontados para a inacurácia apresentada pelos ECC nestes estudos prévios:

- 1-) Natureza dual da etiologia do sangramento no TOF (sangramento cirúrgico *versus* sangramento por coagulopatia);
- 2-) Possível intervalo de tempo prolongado entre a aferição dos ECC (pré-operatório) e a ocorrência dos sangramentos (intraoperatório); e
- 3-) Uso, nos diversos estudos, de tromboplastinas com diferentes ISI para avaliar alterações nos ECC e desencadear a transfusão³⁷.

Desta forma, um resultado normal de ECC, provavelmente, não se irá correlacionar com um sangramento de etiologia eminentemente cirúrgica nem tampouco um resultado normal de ECC medido no pré-operatório, necessariamente, refletirá o estado da hemostasia durante um TOF realizado meses depois da aferição do ECC.

Visando contornar estas possíveis falhas metodológicas prévias, nosso estudo avaliou se existiria correlação entre a ocorrência sangramento por coagulopatia tratado com PFC e os resultados dos ECC. Entretanto, diferentemente de estudos anteriores, as medidas dos ECC foram feitas acerbamente ao momento de desenvolvimento da coagulopatia no intraoperatório do TOF e utilizaram-se tromboplastinas com baixos ISI¹⁵². Outra melhora metodológica implementada foi que, a fim de permitir comparação e reprodutibilidade posteriormente em outros centros, optamos

por avaliar o TP expressado por meio do TP% e do INR medido com tromboplastinas de ISI baixo. Entretanto, mesmo com tais avanços metodológicos que implementamos, os ECC continuaram apresentando baixa capacidade preditiva para transfusões de PFC.

De forma geral, no cenário perioperatório, as complicações hemorrágicas da cirrose têm recebido mais atenção do que as complicações trombóticas. Além disso, conforme ilustrado neste estudo, a doença hepática crônica também está habitualmente associada a alterações nos ECC. A presença concomitante destas duas observações tem tornado tentador identificar uma relação causal entre sangramento em pacientes cirróticos e anormalidades nos resultados de seus exames da coagulação, tanto em cenários clínicos¹⁵³ quanto cirúrgicos¹⁵⁴. Entretanto, várias limitações metodológicas importantes devem ser consideradas quando os ECC são usados isoladamente para prever sangramento microvascular. Primeiro, para a obtenção do TTPa e do TP (e suas diferentes formas de expressão), analisa-se plasma oriundo da centrifugação de sangue total e, conseqüentemente, esses testes só fornecem informação acerca dos fatores da coagulação, ignorando completamente a participação *in vivo* das superfícies celulares, das plaquetas e do fluxo sanguíneo⁶⁸. Segundo, os anticoagulantes naturais precisam ser ativados para expressarem sua função. *In vivo*, a ativação da proteína C é mediada pela interação da trombina com seu receptor na superfície endotelial (trombomodulina). Similarmente, a antitrombina necessita ser ativada por glicosaminoglicanos, como o heparan sulfato, que também se encontram distribuídos no endotélio. Por não avaliarem o endotélio, TP e TTPa não conseguem aferir a contribuição da trombomodulina e nem dos glicosaminoglicanos à hemostasia. Conseqüentemente, estes testes avaliam apenas a função pró-coagulante, sem analisar a influência dos anticoagulantes sobre ela. Além disso, possíveis influências de hipotermia e de hipocalcemia também não são avaliadas, já que os testes são realizados a 37°C e após adição de sais de cálcio. Paralelamente a isso, para se obter os resultados dos ECC, comumente, se despende, pelo menos, 30 minutos entre coleta e resultado;

consequentemente, devido à rapidez com que se instalam as mudanças hemostáticas durante o TOF, os resultados podem não mais refletir o estado corrente da coagulação. Os ECC também não permitem a avaliação da estabilidade global do coágulo, já que esses testes são terminados tão logo ocorre a geração de 5% do total de trombina e antes mesmo de a fibrina sofrer a ação do fator XIII ativado. Finalmente, é comum que os ECC se mantenham normais em sangramentos decorrentes de hiperfibrinólise, conforme ocorre no TOF após a reperfusão do enxerto⁹⁰.

Pelo exposto, os ECC são sensíveis, unicamente, à atividade de fatores pró-coagulantes. Durante o TOF, os ECC pioram progressivamente, refletindo o decréscimo que ocorre nos fatores pró-coagulantes e cuja fisiopatologia foi discutida anteriormente. Entretanto, para um mesmo resultado dos ECC, a demanda por PFC foi variável entre os pacientes. Isto, provavelmente, se deve às limitações intrínsecas ao método de execução dos ECC, também já descritas. Tais restrições os impedem de avaliar os demais componentes da hemostasia (bem como as complexas redes de influências entre eles) e limitam muito a sua utilidade como preditores de sangramentos e de transfusões. Em outras palavras, exames que avaliam componentes individuais da hemostasia tendem a ser inacurados para prever desfechos globais da hemostasia, como coagulopatia requerendo transfusão de PFC.

A maioria das limitações descritas para os ECC é contornada pelos exames globais da coagulação, embora estes exames também tenham suas deficiências. Embora eles reflitam, mais precisamente, a intrincada complexidade da hemostasia *in vivo*, esses testes não avaliam defeitos na hemostasia primária¹⁵⁵, ignoram o papel de proteínas endoteliais (glicosaminoglicanos e trombomodulina) na atividade anticoagulante plasmática¹⁵⁶ e não simulam satisfatoriamente o papel das forças de arraste *in vivo*¹⁵⁷. No âmbito do TOF, a aplicação e a relevância clínica destes exames têm aumentado consideravelmente. Neste sentido, ao longo da última década, parece estar-se migrando de uma monitorização realizada exclusivamente com exames convencionais para uma avaliação mista,

envolvendo exames convencionais e globais da coagulação^{17,158}. Alguns estudos já demonstraram que os resultados transfusionais variam de acordo com o tipo de monitor da hemostasia utilizado¹⁵⁹, sendo que os pacientes monitorizados com métodos globais da coagulação tendem a apresentar menor demanda por hemocomponentes¹⁶⁰. Por outro lado, o alto custo e escassa disponibilidade¹⁹ destes métodos ainda têm impedido seu uso rotineiro nos centros que realizam TOF, especialmente em regiões de baixo poder aquisitivo.

A análise multivariada endossou a inacurácia preditiva dos ECC ao demonstrar que os únicos preditores independentes da transfusão intraoperatória de PFC no TOF foram o hematócrito pré-operatório, o fibrinogênio pré-operatório e a ausência de carcinoma hepatocelular. Estes mesmos fatores foram identificados por Mangus *et al.* como preditores do uso de concentrados de hemácias no TOF¹⁶¹, por Xia *et al.*, como preditores do uso de vasopressores e de ventilação mecânica no pré-operatório do TOF¹⁶², e, por Frasco *et al.*, como preditores associados com o número de unidades de hemocomponentes transfundidas¹⁶³. Aparentemente, a partir desses achados, é possível inferir que estas variáveis são capazes de identificar pacientes cirróticos mais graves e mais propensos a efeitos adversos no TOF, como a necessidade de transfusões.

Embora os ECC sejam amplamente empregados para auxiliar as transfusões de PFC durante o TOF¹⁷, nosso estudo demonstrou objetivamente a não correlação entre tais exames e a transfusão deste hemocomponente durante o TOF. Em consonância com nossos resultados, a ocorrência de sangramento microvascular vem sendo progressivamente mais aceita como indicação formal da transfusão de PFC (em detrimento do gatilho transfusional baseado apenas nos resultados dos ECC)¹⁶⁴, embora, sabidamente, o diagnóstico clínico de coagulopatia envolva (a) razoável parcela de subjetividade; (b) ampla variabilidade interavaliador; e (c) dependência da acessibilidade visual do avaliador ao campo cirúrgico.

Por outro lado, exames da coagulação têm ganhado importância como referenciais de quando *não* se deve transfundir PFC. O último rol de

diretrizes lançado pela Sociedade Americana de Anestesiologia acerca de Transfusão Perioperatória de Sangue estabelece que *“a transfusão de PFC não é indicada caso TP, INR e TTPa apresentem valores normais”*¹⁶⁴.

Na verdade, avaliando-se os pacientes que ainda não haviam recebido qualquer transfusão de PFC, enxergou-se a oportunidade de investigar possíveis valores de alerta dos ECC. Com este propósito, a partir de curvas ROC previamente desenhadas (Tabela 11), buscaram-se os valores de ECC associados a uma alta especificidade (90%) para predizer a transfusão de PFC. A opção por uma especificidade tão elevada, necessariamente, implicou em importantes reduções na sensibilidade e na acurácia preditiva global de tais testes.

Especificidade é definida como a proporção de indivíduos sadios cujo teste para determinada doença é negativo. Neste estudo, especificidade deve ser entendida como a porcentagem de pacientes que não haviam recebido PFC até a fase analisada e que apresentaram valores de ECC abaixo de determinados pontos de corte. Neste sentido, para cada fase da cirurgia, é possível afirmar que 90% dos pacientes que não haviam recebido PFC até então apresentaram valores de ECC abaixo dos pontos de corte calculados ou – dito de forma mais aplicável à clínica – que apenas 10% dos pacientes que não haviam recebido PFC até então apresentaram valores de ECC acima dos pontos de corte listados na Tabela 12.

Desta forma, pacientes que ainda apresentam um campo cirúrgico seco, mas cujos valores de ECC já estão próximos ou acima dos pontos de corte determinados, merecem vigilância redobrada a fim de verificar o início de um estado de coagulopatia e de instituir a terapia hemostática de maneira adequada e precoce. Como o diagnóstico de coagulopatia pode ser contestável, especialmente quando em seus momentos iniciais e quando constatado por avaliadores inexperientes, os pontos de corte calculados neste estudo nos parecem referenciais objetivos e razoáveis para alertar sobre a necessidade de acompanhamento minucioso do campo cirúrgico, bem como para auxiliar nas decisões transfusionais. Pelo que descrevemos, os ECC podem ter alguma utilidade *não* como gatilhos transfusionais, e sim

como referenciais de quando a transfusão de PFC, provavelmente, é desnecessária.

A despeito das limitações descritas para esses testes, os exames da coagulação são fundamentais para monitorar a hemostasia durante o TOF, já que a simples inspeção visual do campo cirúrgico permite apenas a detecção de coagulopatia, mas não a identificação do(s) componente(s) deficiente(s) e nem a aferição objetiva da gravidade da coagulopatia. Considerando que pacientes cirróticos podem apresentar defeitos em qualquer de seus componentes durante o TOF, é impossível implementar uma terapia transfusional guiada por metas empregando apenas a inspeção do campo cirúrgico.

Com o intuito de suprir as lacunas acima descritas, algumas diretrizes têm recomendado combinar os ECC à inspeção do campo cirúrgico para orientar a terapia transfusional²¹. Os ECC, neste cenário, podem ser úteis por individualizar e quantificar a contribuição dos principais componentes da hemostasia. Desta forma, como a maioria dos centros de transplante hepático não dispõe de exames globais da coagulação, os ECC ainda são as ferramentas mais comumente empregadas para orientar a terapia transfusional no TOF¹⁷. Entretanto, as frequentes divergências nos pontos de corte adotados ilustram a fragilidade científica e a falta de consenso a este respeito.

Além de, conforme demonstraram nossos resultados, desencorajarem a transfusão de PFC antes que certos valores de corte sejam atingidos, os ECC possuem outras aplicações no âmbito do TOF. Estes exames são utilizados para avaliar a função sintética basal do fígado, acompanhar o comprometimento progressivo da hemostasia durante o TOF, identificar se os componentes plasmáticos da hemostasia estão alterados, auxiliar na escolha do hemocomponente mais adequado e avaliar os efeitos da terapia instituída¹⁶⁵. Além disso, o INR tem sido usado para fins não transfusionais, tais como marcador prognóstico de pacientes com hepatite fulminante, na avaliação da função hepatocelular inicial após o TOF e no cálculo do score MELD.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, trata-se de uma coorte histórica monocêntrica. A este respeito, entretanto, é válido ressaltar que estudos controlados são difíceis de conduzir em um cenário de pacientes sofrendo considerável perda sanguínea, já que seria antiético incluir um grupo-controle a cujos participantes seria negada qualquer terapia hemostática. Segundo, a etiologia multifatorial da coagulopatia durante o TOF dificulta, ou impossibilita, a tarefa de isolar completamente todos os possíveis fatores que influenciam nas anormalidades nos ECC e nas necessidades transfusionais. Terceiro, o diagnóstico de sangramento de origem microvascular pode ser algo subjetivo. Quarto, assim como quaisquer estudos que envolvam a decisão de transfundir¹⁶⁶, alguns importantes retardos de tempo estão envolvidos, como (a) entre a coleta de sangue e o resultado laboratorial; e (b) entre decidir transfundir, infundir o(s) hemocomponente(s) e detectar os efeitos sobre a hemostasia. Tais retardos dificultam um delineamento instantâneo do estado da coagulação. Quinto, como existe um pequeno volume de plasma nas unidades de crioprecipitado e nas de plaquetas, a transfusão destes componentes pode ter tido alguma pequena influência sobre a demanda de PFC necessária para reverter a coagulopatia; além disso, a influência hemostática do hematócrito à hemostasia não foi avaliada. Sexto, a transfusão de um determinado hemocomponente pode influenciar a necessidade pelos demais componentes, mesmo que múltiplos integrantes da hemostasia estivessem abaixo de seus valores críticos antes da transfusão inicial¹⁵⁷. Finalmente, alguns dados potencialmente relevantes não foram analisados, como a perda sanguínea estimada durante e após a cirurgia, volume de sangue recuperado pela máquina de *cell saver*, a quantidade total de fluidos intravenosos infundida, valores de pressão venosa central, débito urinário, duração das fases do TOF, e possíveis papéis da experiência e da habilidade cirúrgica adquiridas ao longo da duração do estudo.

A despeito das limitações mencionadas acima, até onde é do conhecimento dos autores, esta é uma das maiores investigações já conduzidas para avaliar a correlação entre ECC e a transfusão de PFC

durante o TOF, bem como a acurácia de tal predição. Além disso, o volume de pacientes excluídos por dados incompletos nos pareceu tolerável, e a omissão de dados foi assumida como sendo decorrente de um mecanismo completamente aleatório ao estudo (a maioria ocorreu por falha no sistema de registro dos resultados e uma minoria por falha no sistema de análise laboratorial). Outros pontos fortes incluem (a) uma amostra relativamente homogênea de pacientes cirróticos adultos submetendo-se a um primeiro TOF; e (b) uma vasta quantidade de medições dos ECC em diferentes momentos da cirurgia, permitindo um desenho preciso do seu comportamento e demonstrando que estes testes não predizem a indicação de transfusão de PFC, independentemente do momento da aferição.

Em suma, nossos resultados identificaram como variáveis preditoras da transfusão de PFC durante o TOF: o hematócrito pré-operatório, o fibrinogênio pré-operatório e a ausência de carcinoma hepatocelular. Também mostraram que os ECC apresentam piora progressiva em seus resultados ao longo do TOF, independentemente da transfusão de PFC. Adicionalmente, os pacientes que receberam transfusões de plasma fresco congelado apresentaram-se previamente mais graves dos pontos de vista cirúrgico e laboratorial. Além disso, a transfusão de PFC não influenciou a sobrevida dos pacientes, o tempo de permanência em UTI e a incidência de reoperações. Os ECC, independentemente dos pontos de corte adotados e do momento da aferição durante o TOF, não têm correlação significativa com a transfusão intraoperatória de PFC.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. Nenhum dos exames convencionais da coagulação (TP%, INR e TTPa) foi identificado como variável preditora da indicação de transfusão de plasma fresco congelado durante o transplante de fígado em pacientes cirróticos. Efetivamente, as variáveis preditoras identificadas foram: o nível de fibrinogênio pré-operatório, o hematócrito pré-operatório e a ausência de carcinoma hepatocelular.

2. Os exames convencionais da coagulação (TP%, INR e TTPa) pioraram progressivamente ao longo do transplante hepático, independentemente da ocorrência de transfusões de plasma fresco congelado ao longo da cirurgia.

3. Apenas 30% dos pacientes analisados receberam transfusão de alguma unidade de plasma fresco congelado no intraoperatório do TOF, e tais pacientes apresentaram-se previamente mais graves dos pontos de vista cirúrgico e laboratorial, em comparação com os que não receberam nenhuma unidade de plasma fresco congelado.

4. Neste estudo, a transfusão de plasma fresco congelado não alterou significativamente as mortalidades precoce e tardia, a permanência em UTI e nem a prevalência de reoperações por sangramento microvascular.

5. Mesmo em seus melhores pontos de corte para prever a indicação de transfusão de plasma fresco congelado durante o transplante hepático, os exames convencionais da coagulação (TP%, INR e TTPa) apresentaram baixas sensibilidade e especificidade, qualquer que tenha sido a fase da cirurgia em que foram aferidos.

8 ANEXOS

Anexo A - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Tedillo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 4011-8213 - FAX: (85) 281-4961 - E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO

Título do Projeto: Uso da Relação Normalizada Internacional como indicador da transfusão de plasma fresco congelado em transplante ortotópico de fígado.

Registro CEP/HUWC: CEP 083.08.10
Pesquisador Responsável: David Silveira Marinho
Cargo: Médico Anestesiologista
Data do parecer: 02/09/2010
Tipo de projeto: Pesquisa básica
Centro de realização do estudo: Hospital Universitário Walter Cantídio
País de origem: Brasil
Número de países envolvidos no estudo: 01
Patrocinador: Não se aplica.

Resumo do projeto:

A hepatopatia crônica terminal está associada a um defeito hemostático complexo, envolvendo hemostasia primária, deficiência de fatores de coagulação e fibrinólise. A deficiência de vitamina K também pode coexistir e fatores de coagulação são produzidos defeituosamente por falta de gama-carboxilação. Além disso, os hepatopatas apresentam alterações quantitativas e qualitativas em suas plaquetas. Também relevante é a hiperfibrinólise, explicada pela redução na capacidade de depuração do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e de outras enzimas fibrinolíticas pelo fígado doente, combinada à síntese reduzida dos inibidores da fibrinólise, como o inibidor do ativador do plasminogênio e a alfa-2 antiplasmina.

O transplante de fígado é atualmente a única opção curativa para a hepatopatia crônica terminal. No transplante hepático, a técnica mais utilizada é a que remove o órgão doente do hipocôndrio direito e implanta o enxerto neste mesmo sítio, sendo chamada de Transplante Ortotópico de Fígado (TOF). Nesta cirurgia, além das repercussões causadas pela cirrose sobre o sistema hemostático, outros fatores complicadores estão presentes, tais como hemodiluição, hipocalcemia, acidose e hipotermia.

Os exames laboratoriais mais comumente utilizados para a avaliação da coagulação no período intra-operatório do TOF são a dosagem sérica de fibrinogênio, a contagem de plaquetas, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).

O primeiro TOF do Estado do Ceará foi realizado em maio de 2002. O protocolo da equipe de anestesia tomou com referência algumas das práticas adotadas pela equipe do Hospital Clínic da Universidade de Barcelona, que, em 2001, já havia realizado 800 TOF. A estas práticas incorporaram-se os protocolos de monitorização da coagulação e de transfusão de hemocomponentes. A transfusão de Plasma Fresco Congelado (PFC) era indicada se a Relação Normalizada Internacional – RNI > 2,5. Com o ganho de experiência e observação clínica, notou-se que, quando se mantinham, no intra-operatório, pH e temperatura próximos à faixa normal, não se detectava sangramento microvascular, mesmo com valores de RNI superiores aos preconizados no protocolo.

Cientes dos riscos inerentes à transfusão de hemocomponentes, passou-se a indicar a transfusão de PFC para pacientes com RNI progressivamente maiores. Após alguns meses, alterou-se o protocolo, para que o PFC só fosse feito em caso de alteração da RNI combinada a sangramento microvascular clinicamente perceptível. Oito depois dessa mudança, constata-se um menor número de transfusão de hemocomponentes, sem que isso se reflita em aumento da incidência de sangramento microvascular, transfusão de hemocomponentes, reoperações por sangramento não cirúrgico e aumento na mortalidade.

Mesmo com a maior compreensão da coagulação no paciente cirrótico, a maioria das diretrizes publicadas segue recomendando a administração de PFC com base apenas nos exames laboratoriais, independente da ocorrência de sangramento microvascular.

Dito isso, o objetivo principal do estudo é avaliar se os valores de RNI observados no trans-operatório de TOF seriam capazes de guiar a indicação da transfusão PFC.

O estudo será desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio, da Universidade Federal do Ceará.

Serão incluídos todos os pacientes submetidos a transplante de fígado naquele hospital, no período de maio de 2002 a julho de 2010, totalizando 480 pacientes.

As informações serão coletadas a partir dos prontuários e transferidas para fichas de coleta de dados estabelecidas para o estudo.

O referido estudo destina-se, inicialmente, à conclusão de especialização em anesthesiologia (na modalidade de residência médica). O pesquisador pretende, ainda, submetê-lo para apreciação em curso de pós-graduação na Universidade de São Paulo (USP).

Decisão:

Diante do exposto, o protocolo foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/HUWC, em sessão ordinária, no dia 23 de agosto de 2010, e, após terem sido atendidas as pendências apontadas, foi classificado como APROVADO, em dois de setembro de 2010, mesma data em que foi emitido parecer interno de aprovação do protocolo.

Atenciosamente,

Fortaleza, 25 de novembro de 2010.

Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP –HUWC/UFC

Anexo B - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **13/07/2011**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **207/11** intitulado: **"USO DA RELAÇÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL COMO INDICADOR DA TRANSFUSÃO DE PLASMA FRESCO CONGELADO EM TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO."** apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **JOSÉ OTÁVIO COSTA AULER JUNIOR**
Pesquisador (a) Executante: **DAVID SILVEIRA MARINHO**

CEP-FMUSP, 18 de Julho de 2011.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C - Fluxograma de coleta de dados

Anexo D - Comportamento dos ECC durante o TOF

Tabela 13 – Resultado das comparações múltiplas para TP% segundo uso de PFC e momentos da cirurgia

PFC/MOMENTO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	VALOR T	GL	VALOR P
Grupo Não PFC	Pré-operatório (< 6h) - Final da Pré-Anepática	12,60	0,69	18,32	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Anepática	23,32	0,69	33,90	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Neo-hepática	30,14	0,69	43,81	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Anepática	10,72	0,69	15,58	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Neo-hepática	17,54	0,69	25,49	885	<0,001
	Final da Anepática - Final da Neo-hepática	6,82	0,69	9,91	885	<0,001
Grupo PFC	Pré-operatório (< 6h) - Final da Pré-Anepática	15,12	1,06	14,26	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Anepática	24,48	1,06	23,09	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Neo-hepática	29,33	1,06	27,66	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Anepática	9,36	1,06	8,83	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Neo-hepática	14,21	1,06	13,40	885	<0,001
	Final da Anepática - Final da Neo-hepática	4,85	1,06	4,57	885	<0,001
Pré-operatório (< 6h)	Grupo Não PFC - Grupo PFC	8,17	1,54	5,29	885	<0,001
Final da Pré-Anepática	Grupo Não PFC - Grupo PFC	10,69	1,54	6,92	885	<0,001
Final da Anepática	Grupo Não PFC - Grupo PFC	9,33	1,54	6,04	885	<0,001
Final da Neo-hepática	Grupo Não PFC - Grupo PFC	7,36	1,54	4,77	885	<0,001

Tabela 14 – Resultado das comparações múltiplas para INR segundo uso de PFC e momentos da cirurgia

PFC/MOMENTO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	VALOR T	GL	VALOR P
Grupo Não PFC	Pré-operatório (< 6h) - Final da Pré-Anepática	-0,41	0,07	-5,93	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Anepática	-1,00	0,07	-14,40	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Neo-hepática	-1,49	0,07	-21,46	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Anepática	-0,59	0,07	-8,48	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Neo-hepática	-1,08	0,07	-15,54	885	<0,001
	Final da Anepática - Final da Neo-hepática	-0,49	0,07	-7,06	885	<0,001
Grupo PFC	Pré-operatório (< 6h) - Final da Pré-Anepática	-0,91	0,11	-8,50	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Anepática	-1,93	0,11	-18,05	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Neo-hepática	-2,58	0,11	-24,12	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Anepática	-1,02	0,11	-9,55	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Neo-hepática	-1,67	0,11	-15,61	885	<0,001
	Final da Anepática - Final da Neo-hepática	-0,65	0,11	-6,07	885	<0,001
Pré-operatório (< 6h)	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-0,30	0,12	-2,44	885	0,223
Final da Pré-Anepática	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-0,80	0,12	-6,50	885	<0,001
Final da Anepática	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-1,23	0,12	-10,02	885	<0,001
Final da Neo-hepática	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-1,39	0,12	-11,31	885	<0,001

Tabela 15 – Resultado das comparações múltiplas para TTPa segundo uso de PFC e momentos da cirurgia

PFC/MOMENTO	COMPARAÇÃO	DIFERENÇA MÉDIA ESTIMADA	ERRO PADRÃO	VALOR T	GL	VALOR P
Grupo Não PFC	Pré-operatório (< 6h) - Final da Pré-Anepática	-11,26	2,17	-5,20	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Anepática	-40,82	2,17	-18,85	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Neo-hepática	-57,69	2,17	-26,64	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Anepática	-29,56	2,17	-13,65	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Neo-hepática	-46,43	2,17	-21,44	885	<0,001
	Final da Anepática - Final da Neo-hepática	-16,87	2,17	-7,79	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Pré-Anepática	-23,23	3,34	-6,96	885	<0,001
	Pré-operatório (< 6h) - Final da Anepática	-49,44	3,34	-14,81	885	<0,001
Grupo PFC	Pré-operatório (< 6h) - Final da Neo-hepática	-61,55	3,34	-18,44	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Anepática	-26,21	3,34	-7,85	885	<0,001
	Final da Pré-Anepática - Final da Neo-hepática	-38,32	3,34	-11,48	885	<0,001
	Final da Anepática - Final da Neo-hepática	-12,11	3,34	-3,63	885	0,007
	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-8,02	3,30	-2,43	885	0,228
	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-19,99	3,30	-6,06	885	<0,001
	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-16,63	3,30	-5,04	885	<0,001
	Grupo Não PFC - Grupo PFC	-11,87	3,30	-3,60	885	0,008

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
2. Starzl TE. The failed liver transplant trials. In: Starzl TE, editor. *The puzzle people memoirs of a transplant surgeon*. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press; 1992. p. 96-105.
3. Mies S. Transplante de fígado. *Rev Assoc Med Bras.* 1998;44:127-34.
4. Doyon M. [Uncloitable blood caused by chloroform; role of the liver]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1905;57:30-1.
5. Robson AW. The surgery of the gall bladder and bile ducts, with brief notes of 78 cases. *Br Med J.* 1894;1(1739):901-4.
6. Görlinger K. [Coagulation management during liver transplantation]. *Hamostaseologie.* 2006;26(3 Suppl 1):S64-76.
7. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12(48):7725-36.
8. Nuttall GA. When are platelet/plasma transfusions indicated? In: Fleischer LA, editor. *Evidence-based practice of anesthesiology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elseiver; 2009. p. 163-8.
9. Filatov AN, Kartashevskiĭ NG. [The transfusion of human blood plasma as a hemostatic agent]. *Zentralbl Chir.* 1935;62(8):441-5.
10. Heim W. [Complications due to blood transfusion, in particular, to preserved blood transfusion]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir.* 1952;273:300-10.
11. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, 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(12):1320-7.
12. Coelho JC, Trubian PS, Freitas AC, Parolin MB, Schulz GJ, Martins EL. Comparação entre o custo do transplante hepático cadavérico e o intervivos. *Rev Assoc Med Bras.* 2005;51:158-63.

13. Stoye A, Chapin JW, Botha J, Grant W. Bloodless liver transplantation in a Jehovah's witness. *Int Anesthesiol Clin*. 2011;49(2):108-15.
14. Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg*. 2003;97(3):671-9.
15. Triulzi DJ. Specialized transfusion support for solid organ transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2002;9(6):527-32.
16. Herbstreit F, Winter EM, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia*. 2010;65(1):44-9.
17. Schumann R, Mandell MS, Mercaldo N, Michaels D, Robertson A, Banerjee A, et al. Anesthesia for liver transplantation in United States academic centers: intraoperative practice. *J Clin Anesth*. 2013;25(7):542-50.
18. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1391-4.
19. Radicioni M, Mezzetti D, Del Vecchio A, Motta M. Thromboelastography: might work in neonatology too? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25 Suppl 4:18-21.
20. Tripodi A. The validity of the INR system for patients with liver disease. *J Thromb Thrombol*. 2011;31(2):209-10.
21. Ramsey G. Treating coagulopathy in liver disease with plasma transfusions or recombinant factor VIIa: an evidence-based review. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(1):113-26.
22. Bontempo FA, Lewis JH, Van Thiel DH, Spero JA, Ragni MV, Butler P, et al. The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage, and survival in adult liver transplantation. *Transplantation*. 1985;39(5):532-6.
23. Deakin M, Gunson BK, Dunn JA, McMaster P, Tisone G, Warwick J, et al. Factors influencing blood transfusion during adult liver transplantation. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993;75(5):339-44.
24. Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J Clin Anesth*. 2000;12(4):319-23.

25. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, *et al.* Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation*. 2008;85(7):956-62.
26. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg*. 2004;98(5):1245-51.
27. Jones TB, Smith HP. The blood fibrinogen level in hepatectomized dogs and an outline of a method for the quantitative determination of fibrinogen. *Am J Physiol*. 1930;94(1):144-61.
28. Doyon M, Gautier C. [Tetanic phenomena caused by arterial ischemia of the liver]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1907;62:429-30.
29. Miller LL, Bale WF. Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulins by the liver; the use of zone electrophoresis and lysine-epsilon-C14 to define the plasma proteins synthesized by the isolated perfused liver. *J Exp Med*. 1954;99(2):125-32.
30. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, *et al.* Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut*. 1999;44(5):754-8.
31. Roberts HR, Cederbaum AI. The liver and blood coagulation: physiology and pathology. *Gastroenterology*. 1972;63(2):297-320.
32. Dymock IW, Tucker JS, Woolf IL, Poller L, Thomson JM. Coagulation studies as a prognostic index in acute liver failure. *Br J Haematol*. 1975;29(3):385-95.
33. Eby CS, Joist JH. Hemostatic abnormalities in liver disease. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1025-33.
34. Hollestelle MJ, Geertzen HG, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost*. 2004;91(2):267-75.
35. Gursoy S, Baskol M, Torun E, Yurci A, Soyuer I, Eser B, *et al.* Importance of anticoagulant proteins in chronic liver diseases. *Turk J Gastroenterol*. 2005;16(3):129-33.
36. Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, Kruger SF, Furie B. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. *N Engl J Med*. 1981;305(5):242-8.
37. Ng VL. Liver disease, coagulation testing, and hemostasis. *Clin Lab Med*. 2009;29(2):265-82.

38. Tytgat GN, Collen D, Verstraete M. Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver. *J Clin Invest.* 1971;50(8):1690-701.
39. Violi F, Ferro D, Quintarelli C, Saliola M, Cordova C, Balsano F. Clotting abnormalities in chronic liver disease. *Dig Dis.* 1992;10(3):162-72.
40. Francis JL, Armstrong DJ. Acquired dysfibrinogenaemia in liver disease. *J Clin Pathol.* 1982;35(6):667-72.
41. Martinez J, Palascak JE, Kwasniak D. Abnormal sialic acid content of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest.* 1978;61(2):535-8.
42. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2936-9.
43. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, Stiegler G, Stohlawetz P, Fuchsjager M, *et al.* Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood.* 2000;95(3):795-801.
44. Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, Kawakami Y, Ishii H, Ikeda Y, *et al.* A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37(6):1267-76.
45. Kujovich JL. Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin.* 2005;21(3):563-87.
46. Escolar G, Cases A, Vinas M, Pino M, Calls J, Cirera I, *et al.* Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica.* 1999;84(7):614-9.
47. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F, *et al.* Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1017-29.
48. Goodpasture EW. Fibrinolysis in chronic hepatic insufficiency. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1914;25(285):330-6.
49. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, *et al.* Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology.* 2003;38(1):230-7.
50. Biland L, Duckert F, Prisender S, Nyman D. Quantitative estimation of coagulation factors in liver disease. The diagnostic and prognostic value of factor XIII, factor V and plasminogen. *Thromb Haemost.* 1978;39(3):646-56.

51. Bakker CM, Metselaar HJ, Groenland TN, Gomes MJ, Knot EA, Hesselink EJ, *et al.* Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology*. 1992;16(2):404-8.
52. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, Redeker AG, Reynolds TB. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1581-6.
53. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, *et al.* Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006;44(4):1039-46.
54. Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, Brooker J, Barnes E, Burroughs AK. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology*. 1999;29(4):1085-90.
55. Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA, Burroughs AK. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2977-82.
56. Joist JH. AICF and DIC in liver cirrhosis: expressions of a hypercoagulable state. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2801-3.
57. Agarwal S, Joyner KA, Jr., Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3218-24.
58. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, *et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):746-53.
59. Lin RS, Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lin HC, Lu RH, *et al.* Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J Hepatol*. 1995;22(2):165-72.
60. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;54(4):556-63.
61. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*. 2002;37(4):463-70.
62. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood*. 1999;94(8):2569-74.

63. Turitto VT, Baumgartner HR. Platelet interaction with subendothelium in a perfusion system: physical role of red blood cells. *Microvasc Res*. 1975;9(3):335-44.
64. Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martinez-Sales V, Portoles M, *et al*. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood*. 1991;78(1):154-62.
65. Willems C, Stel HV, van Aken WG, van Mourik JA. Binding and inactivation of prostacyclin (PGI₂) by human erythrocytes. *Br J Haematol*. 1983;54(1):43-52.
66. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(5):579-89.
67. Bellis L, Berzigotti A, Abrales JG, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, *et al*. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(2):378-84.
68. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, *et al*. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005;41(3):553-8.
69. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, *et al*. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982;2(5):614-36.
70. Kashuk JL, Moore EE, Millikan JS, Moore JB. Major abdominal vascular trauma - a unified approach. *J Trauma*. 1982;22(8):672-9.
71. Aldrete JA, Clapp HW, Starzl TE. Body temperature changes during organ transplantation. *Anesth Analg*. 1970;49(3):384-8.
72. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma*. 1998;44(5):846-54.
73. Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003;17(4):535-49.
74. Martini WZ. Fibrinogen metabolic responses to trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:2.
75. Hoffman M. The cellular basis of traumatic bleeding. *Mil Med*. 2004;169(12 Suppl):5-7.

76. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma*. 2008;65(4):951-60.
77. Djaldetti M, Fishman P, Bessler H, Chaimoff C. pH-induced platelet ultrastructural alterations. A possible mechanism for impaired platelet aggregation. *Arch Surg*. 1979;114(6):707-10.
78. Engstrom M, Schott U, Romner B, Reinstrup P. Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. *J Trauma*. 2006;61(3):624-8.
79. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3355-62.
80. Esmon CT. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost*. 1993;70(1):29-35.
81. Kojima Y, Urano T, Kojima K, Serizawa K, Takada Y, Takada A. The significant enhancement of fibrinolysis by calcium ion in a cell free system: the shortening of euglobulin clot lysis time by calcium ion. *Thromb Haemost*. 1994;72(1):113-8.
82. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360-5.
83. Fries D, Krismer A, Klingler A, Streif W, Klima G, Wenzel V, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth*. 2005;95(2):172-7.
84. Dzik WH. Component therapy before bedside procedures. In: Mintz PD, editor. *Transfusion therapy: clinical principles and practice*. 2nd ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2005. p. 1-26.
85. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev*. 2003;17(3):223-31.
86. Bohmig HJ. The coagulation disorder of orthotopic hepatic transplantation. *Semin Thromb Hemost*. 1977;4(1):57-82.
87. Lewis JH, Bontempo FA, Awad SA, Kang YG, Kiss JE, Ragni MV, et al. Liver transplantation: intraoperative changes in coagulation factors in 100 first transplants. *Hepatology*. 1989;9(5):710-4.
88. Dmitrewski J, Russell S, Vijeyasingham R, McMaster P. Hematologic problems and organ transplantation. *World J Surg*. 1996;20(9):1160-5.

89. Porte RJ, Knot EA, Bontempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 1989;97(2):488-501.
90. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1989;47(6):978-84.
91. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Jr., et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*. 1985;64(9):888-96.
92. Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19(3):191-6.
93. Homatas J, Wasantapruek S, Von Kaulla E, Von Kaulla KN, Eiseman B. Clotting abnormalities following orthotopic and heterotopic transplantation of marginally preserved pig livers. *Acta Hepatosplenol*. 1971;18(1):14-26.
94. Groth CG. Changes in coagulation. In: Starzl TE, Putman CW, editors. *Experience in hepatic transplantation*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1969. p. 159-75.
95. Psuja P, Drouet L, Zawilska K. Binding of heparin to human endothelial cell monolayer and extracellular matrix in culture. *Thromb Res*. 1987;47(4):469-78.
96. Glimelius B, Busch C, Hook M. Binding of heparin on the surface of cultured human endothelial cells. *Thromb Res*. 1978;12(5):773-82.
97. Kettner SC, Gonano C, Seebach F, Sitzwohl C, Acimovic S, Stark J, et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*. 1998;86(4):691-5.
98. Bakker CM, Stibbe J, Gomes MJ, Groenland TN, Metselaar HJ, Hesselink EJ, et al. The appearance of donor heparin in the recipient after reperfusion of a liver graft. *Transplantation*. 1993;56(2):327-9.
99. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M, et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation*. 2007;116(17):1896-906.
100. Morawitz P. [The chemistry of blood coagulation]. *Ergeb Physiol*. 1905;4:307-422.

101. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci*. 1935;190(4):501-11.
102. Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests; a presumptive test for hemophilia and a simple one-stage antihemophilic factor assay procedure. *J Lab Clin Med*. 1953;41(4):637-47.
103. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. *Am J Clin Pathol*. 1961;36:212-9.
104. Rapaport SI, Aas K, Owren PA. The effect of glass upon the activity of the various plasma clotting factors. *J Clin Invest*. 1955;34(1):9-19.
105. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;145(3638):1310-2.
106. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498-9.
107. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*. 1983;49(3):238-44.
108. Clauss A. [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen]. *Acta Haematol*. 1957;17(4):237-46.
109. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):958-65.
110. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*. 2008;106(5):1366-75.
111. Linton RR. The sedimentation rate of blood as an index of the haemorrhagic tendency in obstructive jaundice. *Ann Surg*. 1930;91(5):694-704.
112. Walters W. Preoperative preparation of patients with obstructive jaundice. *Surg Gynecol Obstet*. 1921;33(5):651-6.
113. Lee RI, White PD. A clinical study of the coagulation time of blood. *Am J Med Sci*. 1913;145(4):495-503.
114. Sherlock S. Needle biopsy of the liver. In: Sherlock S, editor. *Diseases of the liver and biliary system*. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975. p. 44-54.

115. Lane S. Haemorrhagic diathesis: successful transfusion of blood. *Lancet*. 1840;35(896):185-8.
116. Vance CA. Surgery in hemophilia: report of four cases. *Ann Surg*. 1939;109(5):872-80.
117. Mead SV. Control of hemorrhage. *Am J Orthod Oral Surg*. 1940;26(10):982-1001.
118. Spector I, Corn M, Ticktin HE. Effect of plasma transfusions on the prothrombin time and clotting factors in liver disease. *N Engl J Med*. 1966;275(19):1032-7.
119. Mannucci PM, Franchi F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *Lancet*. 1976;2(7985):542-5.
120. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol*. 1987;67(3):365-8.
121. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology*. 1988;69(6):839-45.
122. Fresh frozen plasma: indications and risks. *NIH Consensus Statement*. 1984; 5(5):1-12.
123. Contreras M, Ala FA, Greaves M, Jones J, Levin M, Machin SJ, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med*. 1992;2(1):57-63.
124. Practice Guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996;84(3):732-47.
125. Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005;45(9):1413-25.
126. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210(5):649-52.
127. Hewitt PE, Machin SJ. ABC of transfusion. Massive blood transfusion. *BMJ*. 1990;300(6717):107-9.

128. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis.* 2002;22(1):83-96.
129. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.160 de 29 de Maio de 2006. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF). 2006 31 mai; Seção 1:52.
130. Singer JM, Andrade DF. Analysis of longitudinal data. In: Sen PK, Rao CR, editors. *Handbook of statistics. Bio-environmental and public health statistics*. Volume 18: 1st ed. Amsterdam: North Holland; 2000. p. 115-60.
131. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models*. 4th ed. Homewood, IL: Irwin/McGraw-Hill; 1996.
132. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
133. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240(4857):1285-93.
134. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2003.
135. Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. 1st ed. New York, NY: Springer; 1996.
136. Ozier Y, Tsou MY. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(3):304-9.
137. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig Surg*. 2005;22(4):265-75.
138. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, et al. Transfusion rate for 500 consecutive liver transplantations: experience of one liver transplantation center. *Transplantation*. 2012;93(12):1276-81.
139. Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1523-5.
140. Coelho GR, Feitosa Neto BA, de G Teixeira CC, Marinho DS, Rangel ML, Garcia JH. Single-center transfusion rate for 555 consecutive liver transplantations: impact of two eras. *Transplant Proc*. 2013;45(9):3305-9.

141. Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, Russell MW, Bontempo FA, Niren LS, *et al.* Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology*. 1987;66(6):766-73.
142. Xia VW, Steadman RH. Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver Transpl*. 2005;11(1):10-8.
143. Montesano RM, Gustafson PA, Palanzo DA, Manley NJ, Sadr FS. The effect of low-dose epsilon-aminocaproic acid on patients following coronary artery bypass surgery. *Perfusion*. 1996;11(1):53-6.
144. Porte RJ. Antifibrinolytics in liver transplantation: they are effective, but what about the risk-benefit ratio? *Liver Transpl*. 2004;10(2):285-8.
145. Warnaar N, Mallett SV, Klinck JR, de Boer MT, Rolando N, Burroughs AK, *et al.* Aprotinin and the risk of thrombotic complications after liver transplantation: a retrospective analysis of 1492 patients. *Liver Transpl*. 2009;15(7):747-53.
146. Kappa SF, Gorden DL, Davidson MA, Wright JK, Guillaumondegui OD. Intraoperative blood loss predicts hemorrhage-related reoperation after orthotopic liver transplantation. *Am Surg*. 2010;76(9):969-73.
147. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2667-71.
148. Nacoti M, Cazzaniga S, Lorusso F, Naldi L, Brambillasca P, Benigni A, *et al.* The impact of perioperative transfusion of blood products on survival after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16(4):357-66.
149. Mischke R, Wolling H. Influence of fibrinogen degradation products on thrombin time, activated partial thromboplastin time and prothrombin time of canine plasma. *Haemostasis*. 2000;30(3):123-30.
150. Samonakis DN, Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Malliaraki N, Antoniou P, Romanos J, *et al.* Hypercoagulable states in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2004;49(5):854-8.
151. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor - an update. *Transpl Int*. 2008;21(8):713-24.
152. Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1349-53.

153. Vieira da Rocha EC, D'Amico EA, Caldwell SH, Flores da Rocha TR, Soares E Silva CS, Dos Santos Bomfim V, *et al.* A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(9):988-93.
154. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Brackmann HH, Sauerbruch T, *et al.* Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion.* 2003;67(3):138-45.
155. Lang T, von Depka M. [Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy]. *Hamostaseologie.* 2006;26(3 Suppl 1):S20-9.
156. Tripodi A. Tests of coagulation in liver disease. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):55-61.
157. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, *et al.* The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 2009;108(3):751-8.
158. Schumann R. Intraoperative resource utilization in anesthesia for liver transplantation in the United States: a survey. *Anesth Analg.* 2003;97(1):21-8.
159. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(4):548-53.
160. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, Blaszczyk B, Kolacz M, Jureczko L, *et al.* The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant.* 2010;15(3):19-24.
161. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, *et al.* Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3207-13.
162. Xia VW, Du B, Braunfeld M, Neelakanta G, Hu KQ, Nourmand H, *et al.* Preoperative characteristics and intraoperative transfusion and vasopressor requirements in patients with low vs. high MELD scores. *Liver Transpl.* 2006;12(4):614-20.

163. Frasco PE, Poterack KA, Hentz JG, Mulligan DC. 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(1):30-7.
164. 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*. 2006;105(1):198-208.
165. Kang Y. Transfusion based on clinical coagulation monitoring does reduce hemorrhage during liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997;3(6):655-9.
166. Heddle NM, Cook RJ, Webert KE, Sigouin C, Rebulla P. Methodologic issues in the use of bleeding as an outcome in transfusion medicine studies. *Transfusion*. 2003;43(6):742-52.