

Associação entre Uso de Hemocomponentes e Mortalidade em Cinco Anos após Transplante Hepático

Bruno Salome de Moraes, TSA¹, Marcelo Dias Sanches², Agnaldo Soares Lima², Daniel Dias Ribeiro³, Teresa Cristina de Abreu Ferrari⁴, Malvina Maria de Freitas Duarte⁵, Guilherme Henrique Gomes Moreira Cançado⁶

Resumo: Moraes BS, Sanches MD, Ribeiro DD, Lima AS, Ferrari TCA, Duarte MMF, Cançado GHGM – Associação entre Uso de Hemocomponentes e Mortalidade em Cinco Anos após Transplante Hepático.

Justificativa e objetivos: A cirurgia de transplante hepático (TH) continua associada a sangramento importante em 20% dos casos, e diversos autores têm demonstrado os riscos relacionados ao uso de hemocomponentes. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do uso de hemocomponentes durante toda a hospitalização na sobrevida em cinco anos de pacientes submetidos a TH.

Métodos: Um total de 113 pacientes submetidos ao TH foi avaliado retrospectivamente. Diversas variáveis, incluindo uso de hemocomponentes no intraoperatório e durante toda a hospitalização, foram categorizadas e avaliadas por meio de análise univariada, pelo teste de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%. Os resultados com $p < 0,2$ foram submetidos a uma análise multivariada pelo modelo de regressão logística multinomial.

Resultados: Doenças parenquimatosas, disfunção renal pré-operatória e maior tempo de internação no CTI e hospitalar se associaram a maior mortalidade em cinco anos após o TH ($p < 0,05$). Ao contrário do uso de hemocomponentes no intraoperatório, a transfusão acumulada de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e concentrado de plaquetas durante toda a internação hospitalar foi associada à maior mortalidade em cinco anos após o transplante de fígado ($p < 0,01$).

Conclusões: O estudo alerta para a relação existente entre o uso de hemocomponentes durante a hospitalização e o aumento da mortalidade em cinco anos após o TH.

Unitermos: CIRURGIA, Transplante: fígado; COMPLICAÇÕES: mortalidade; SANGUE: transfusão.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 286-292] ©Elsevier Editora Ltda.]

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) é o único tratamento definitivo para a doença hepática terminal.

Mesmo com o grande avanço e a melhoria dos resultados cirúrgicos desde a sua descrição, em 1963 por Starzl, o TH ainda apresenta grande morbidade, uma vez que se trata de cirurgia complexa em pacientes com acometimento orgânico multissistêmico e pequena reserva funcional.

Nos últimos anos, houve nítida redução no uso de hemocomponentes no TH¹⁻⁵. No entanto, a cirurgia continua associada a sangramento importante em 20% dos casos⁶.

Alguns autores⁷⁻¹⁰ correlacionaram o uso de hemocomponentes no intraoperatório com a diminuição da sobrevida em um ano após o TH. Faltam, porém, estudos que avaliem o impacto do total de hemocomponentes recebidos durante a hospitalização na sobrevida após o TH.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a associação da hemotransfusão desde a cirurgia até a alta hospitalar com a sobrevida em cinco anos de pacientes submetidos ao TH.

Recebido do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

1. Mestre e Doutorando em Medicina pela UFMG; Anestesiologista do Grupo de Transplante do Instituto Alfa de Gastroenterologia/UFMG e Hospital LifeCenter
2. Doutor em Medicina pela UFMG; Cirurgião do Grupo de Transplantes do Instituto Alfa de Gastroenterologia/UFMG, Professor Adjunto de Cirurgia/UFMG
3. Mestre em Medicina pela UFMG; Hematologista e Patologista Clínico
4. Doutora em Medicina pela UFMG; Professora Titular de Clínica Médica da UFMG
5. Mestranda em Medicina pela UFMG; Professora de Enfermagem da PUC-MG e Enfermeira do Grupo de Transplantes do Hospital das Clínicas da UFMG
6. Acadêmico de Medicina/UFMG; Bolsista FAPEMIG

Submetido em 14 de julho de 2010.

Aprovado para publicação em 7 de dezembro de 2010.

Correspondência para:

Dr. Bruno Salome de Moraes
Avenida do Contorno, 4747/19º andar
Funcionários
30110060 – Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: brunomoraيسانest@yahoo.com.br

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado com 113 pacientes submetidos a transplante de fígado ortotópico no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) entre 2001 a 2004. Após a exclusão de pacientes com idade inferior a 18 anos ($n = 11$), transplante intervivos ($n = 3$), retransplante ($n = 2$), cirurgia por hepatite fulminante ($n = 2$) e óbito intraoperatório ou nas primeiras 24 horas do término da cirurgia ($n = 2$), analisaram-se os dados de 93 pacientes. O término do seguimento ocorreu em setembro de 2009. Utilizou-se a técnica cirúrgica Piggback em todos os pacientes.

Diversas variáveis do receptor foram avaliadas: idade, sexo, doença hepática de base (*Model of End-stage Liver Disease – MELD*), *clearance* de creatinina calculado (equação de Cockcroft-Gault), tempo de cirurgia, tempo de internação no centro de terapia intensiva (CTI) e tempo de internação hospitalar. Os pacientes foram divididos de acordo com o uso de hemocomponentes e também classificados de acordo com o somatório de transfusão destes (Tabela I).

Os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com o MELD no momento da cirurgia: ≤ 10 , 11 a 18, 19 a 24 e ≥ 25 . Essa categorização foi realizada de acordo com a padronização do Ministério da Saúde para a validade dos exames com vistas à ordenação da fila de espera.

Em relação à doença hepática de base, a classificação foi feita em categorias: parenquimatosas, colestáticas e outras.

A disfunção renal pré-operatória foi caracterizada levando-se em conta *clearance* de creatinina inferior a $70 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

A análise inicial dos dados, bem como os resultados obtidos na literatura, orientaram a categorização das variáveis contínuas.

A partir do banco de dados, realizou-se análise descritiva com gênero, idade, diagnóstico primário, função renal pré-operatória, CTP, MELD, tempo de cirurgia, tempo de permanência no CTI, tempo de internação hospitalar, transfusão transoperatória de concentrado de hemácias (CH), plasma fresco congelado (PFC), concentrado de plaquetas (CP) e crioprecipitado (CRIO), assim como transfusão de CH, PFC, CP e CRIO em todo o período de internação. Para se verificar a eventual associação entre sobrevida e as variáveis descritivas recorreu-se ao teste de Fisher. O nível de significância utilizado foi 5%. Os resultados da análise univariada com $p < 0,2$ foram submetidos à análise multivariada. O método estatístico utilizado para a análise multivariada foi a regressão logística multinomial. Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS, versão 10.0, e o StatXact, versão 4.

RESULTADOS

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

Do total de pacientes, 12 (12,9%) foram classificados em CTP A, 65 (69,9%) em B e 16 (17,2%) em C. O MELD variou de 9 a 36, com mediana em 16. A incidência de disfunção renal pré-operatória foi de 27,6%.

A distribuição da utilização de hemocomponentes no intra-operatório e até a alta hospitalar encontra-se na Tabela II.

Durante a cirurgia, 26,9% dos pacientes não receberam qualquer tipo de hemotransfusão, enquanto 10,8% dos pacientes não receberam hemocomponentes até a alta hospitalar.

Tabela I – Somatório de Transfusão de Hemocomponentes

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

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

Tabela II – Distribuição do Uso de Hemocomponentes no Perioperatório do Transplante Hepático

	mínimo	máximo	média	DP	mediana
Intraoperatório (unidades)					
CH	0	22	3,24	4,36	2
CP	0	23	3,61	5,52	0
PFC	0	15	0,92	2,49	0
Crioprecipitado	0	18	1,60	4,50	0
Durante a hospitalização (unidades)					
CH	0	43	8,87	9,51	6
CP	0	92	10,11	15,20	7
PFC	0	57	3,77	8,17	0
Crioprecipitado	0	44	3,69	8,40	0

DP: desvio-padrão.

A duração da cirurgia variou de quatro horas e vinte minutos a doze horas, com média de $7:02\text{h} \pm 1:32\text{h}$. O tempo de permanência no CTI variou de 3 a 19 dias, com média de $4,29 \pm 3,37$ dias, enquanto o tempo de internação hospitalar pós-operatório variou de 7 a 90 dias, com média de $19,32 \pm 13,81$ dias.

Vinte e dois pacientes (23,7%) faleceram em cinco anos, com sobrevida variando de 2 a 1.495 dias, média de $189,77 \pm 357,06$ dias e mediana de 25 dias. As causas dos óbitos foram: cardiovascular em 3 pacientes (3,2%), cirúrgica em 6 pacientes (6,5%), infecciosa em 8 pacientes (8,6%) e outras em 5 pacientes (5,4%). A sobrevida foi de 86%, 81% e 76% em 30 dias, 1 e 5 anos, respectivamente.

Os resultados da análise univariada encontram-se na Tabela III. Todas as variáveis com $p < 0,2$ foram submetidas à análise multivariada, porém nenhuma se mostrou preditora independente de sobrevida.

DISCUSSÃO

O MELD, critério de gravidade para alocação em fila de espera do TH, não se associou à mortalidade após o transplante no HC da UFMG no período do estudo. Diversos estudos

Tabela III – Associação de Diferentes Variáveis com Sobrevida em Cinco Anos após Transplante Hepático

	Teste de Fisher
MELD	0,887
Sexo	0,613
Idade	0,142
Diagnóstico	0,048
Função renal pré-operatória	0,008
Concentrado de hemácias no transoperatório	0,367
Concentrado de hemácias até a alta hospitalar	0,001 *
Plasma fresco congelado no transoperatório	0,072
Plasma fresco congelado até a alta hospitalar	0,003 *
Concentrado de plaquetas no transoperatório	0,678
Concentrado de plaquetas até a alta hospitalar	0,008 *
Crioprecipitado no transoperatório	0,506
Crioprecipitado até a alta hospitalar	0,16
Infusão acumulada de hemocomponentes no transoperatório	0,879
até a alta hospitalar	0,001 *
Tempo de cirurgia	0,446
Tempo de internação no CTI	0,029
Tempo de internação hospitalar	0,029

se mostram contraditórios quanto à capacidade do MELD de prever mortalidade após o transplante de fígado ¹¹⁻¹⁴.

Os pacientes com doenças colestáticas apresentaram sobrevida após o TH inferior àqueles com doenças parenquimatosas ($p = 0,048$), resultado semelhante ao já descrito na literatura ¹⁵.

Embora relativamente frequente no pré-operatório de TH, com incidência variando de 10,0 a 33,0% ^{16,17}, a disfunção renal pré-operatória é de difícil definição. A creatinina sérica, o exame mais utilizado, não é um bom método em cirróticos, pois superestima a função renal desses pacientes ¹⁶. O *clearance* de creatinina calculado (Cockcroft-Gault) estima a filtração glomerular e leva em conta sexo, peso e idade do paciente, além da creatinina sérica. Nos pacientes hepatopatas, o limite de normalidade deve ser considerado superior a 70 mL.min⁻¹. A disfunção renal pré-operatória está associada à maior necessidade de hemodiálise pós-operatória, não funcionamento primário do fígado e aumento de mortalidade ^{16,18}, exercendo grande influência na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes transplantados. De forma similar a outros estudos, a disfunção renal pré-operatória associou-se a uma menor sobrevida após o TH ($p = 0,008$).

Houve grande variação no uso de hemocomponentes tanto no intraoperatório quanto no período de hospitalização. Essa variação se deve, provavelmente, a uma grande heterogeneidade na gravidade dos pacientes submetidos ao TH e a fatores de risco, como presença de cirurgias abdominais prévias, coagulopatias, valor da pressão venosa central, níveis pré-operatórios de hemoglobina, maior tempo cirúrgico ou de internação hospitalar ¹⁹. A média transfusional na instituição foi semelhante ou inferior à publicada por outros autores ^{1,20-22}.

Nos últimos 20 anos, houve redução importante da transfusão, com médias de 43 CH e 41 PFC por paciente ²³ para apenas 0,3 unidades de CH por paciente, sem utilização de PFC ⁹. Aliado ao aprimoramento das técnicas cirúrgico-anes-tésicas, o maior conhecimento das complicações relacionadas às hemotransfusões contribuiu para o uso mais racional dos hemocomponentes.

Diferentes trabalhos mostraram associação entre transfusão de CH e redução de sobrevida após TH ^{1,2,7,8,24}. Ao mesmo tempo, vêm-se tornando mais conhecidos os efeitos de imunomodulação provocados pelas hemotransfusões em quase todos os pacientes. Esse efeito pode aumentar o risco de infecções nosocomiais, lesão pulmonar aguda e desenvolvimento de doenças autoimunes em longo prazo ²⁵. O fato tem sido atribuído à depressão do sistema imunológico, conhecida como imunomodulação relacionada à transfusão (TRIM), e às alterações nos produtos sanguíneos que podem ocorrer durante o armazenamento ²⁶.

A síndrome conhecida como lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) é um edema pulmonar agudo não cardiogênico que ocorre em até 6 horas da transfusão de hemocomponentes que contêm plasma ²⁷. Os pacientes submetidos ao TH estão expostos a maior risco de TRALI e já se sugeriu que a isquemia e a reperfusão do enxerto atuam como condições predisponentes ²⁸.

A análise univariada, realizada pelo teste de Fisher, encontrou associação entre a transfusão de CH, PFC e CP até a alta hospitalar com mortalidade em cinco anos após o TH. O mesmo ocorreu com o somatório dos hemocomponentes até a alta hospitalar. Diferentemente de outros estudos, não se verificou associação entre o uso de hemocomponentes no intraoperatório e mortalidade. Não há estudos na literatura correlacionando o uso de hemocomponentes durante toda a internação com a sobrevida em cinco anos após TH. O tempo médio de operação no estudo reflete um percentual pequeno (1,5%) do tempo total médio da hospitalização desses pacientes.

Durante o período de hospitalização, inúmeras outras variáveis podem influenciar o resultado do TH e a necessidade de hemotransfusão. Durante o TH, a melhor monitoração das coagulopatias e a adoção de protocolos transfusionais criteriosos reduziram o uso de hemocomponentes, apesar da grande repercussão hemodinâmica relacionada à cirurgia. Talvez a falta dessas condutas no pós-operatório tenha exposto os pacientes a hemotransfusões desnecessárias e, por isso, tenha ocorrido associação com a diminuição da sobrevida na população avaliada.

Apesar de a associação entre o uso de hemoderivados até a alta hospitalar e a menor sobrevida em cinco anos sugerir causalidade, essas observações podem ter ocorrido por conta de a necessidade de hemotransfusão ser um marcador de maior gravidade dos pacientes. Realizou-se análise multivariada com alguns fatores de confusão, porém nenhum se mostrou preditor independente de mortalidade após o TH.

A natureza retrospectiva da pesquisa impõe limitações aos resultados. Apesar dessas limitações, contudo, o resultado do estudo alerta para a análise prudente da relação

risco-benefício ao se indicar transfusão de hemocomponentes no TH.

Estudos prospectivos futuros poderão verificar se a adoção de condutas no pós-operatório do TH com o intuito de reduzir a utilização de hemoderivados se associará ao aumento de sobrevida.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. de Boer MT, Christensen MC, Amussen M et al. – The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*, 2008;106:32-44.
02. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L et al. – Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. *Can J Anaesth*, 2005;52:545-546.
03. Frasco PE, Poterack KA, Hentz JG et al. – A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation relationship to model of end-stage liver disease score and baseline coagulation status. *Anesth Analg*, 2005;101:30-37.
04. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM et al. – Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc*, 2007;39:3207-3213.
05. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L et al. – Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation*, 2008; 85:956-962.
06. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S et al. – Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg*, 2004;98:1245-1251.
07. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH et al. – Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg*, 1999;134:25-29.
08. Ramos E, Dalmau A, Sabate A et al. – Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl*, 2003;9:1320-1327.
09. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S et al. – Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth*, 2005;52:148-55.
10. Hendriks HG, Van der Merr J, de Wolf JT et al. – Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical reintervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*, 2005;17:673-679.
11. Hayashi PH, Forman L, Steinberg T et al. – Model for end-stage liver disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2003;9:737-40.
12. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ et al. – A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2003;9:117-123.
13. Desai NM, Mange KC, Crawford MD et al. – Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*, 2004;77:99-106.
14. Habib S, Berk B, Chang CH et al. – MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*, 2006;12:440-447.
15. Adler M, Gavalier JS, Duquesnoy R et al. – Relationship between the diagnosis, preoperative evaluation and prognosis after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*, 1988;208:196-202.
16. Nair S, Verma S, Thuluvath P – Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 2002;35:1179-1185.
17. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MPVC et al. – Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc*, 2008;40:808-810.
18. Biancofiore G, Davis CL – Renal dysfunction in the perioperative liver transplant period. *Curr Opin Organ Transplant*, 2008;13:291-297.
19. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM et al. – Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc*, 2007;39:3207-3213.
20. Marcel RJ, Stegall WC, Suit CT et al. – Continuous small-dose aprotinin controls fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg*, 1996;82:1122-1125.
21. Schoroder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E et al. – Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004;18:438-441.
22. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L et al. – Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl*, 2006;12:117-123.
23. Butler P, Israel L, Nusbacher J et al. – Blood transfusion in liver transplantation. *Transfusion*, 1985;25:120-123.
24. Mor E, Jennings L, Gonwa TA et al. – The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet*, 1993;176:219-227.
25. Raghavan M, Marik PE – Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest*, 2005;127:295-307.
26. Vamvakas EC, Blajchman MA – Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*, 2007;21:327-348.
27. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. – Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*, 2004;44:1774-1789.
28. Yost CS, Matthay MA, Gropper MA – Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation: a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest*, 2001;119:219-223.

Resumen: Morais BS, Sanches MD, Ribeiro DD, Lima AS, Ferrari TCA, Duarte MMF, Caçado GHGM – Asociación entre el Uso de Hemocomponentes y la Mortalidad en Cinco Años Después de Transplante Hepático.

Justificativa y objetivos: La cirugía de transplante hepático (TH), continúa asociada al sangramiento importante en un 20% de los casos, y diversos autores ya han demostrado los riesgos relacionados con el uso de hemoderivados. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto del uso de hemoderivados durante toda la hospitalización en la sobrevida en cinco años de pacientes sometidos a TH.

Métodos: Un total de 113 pacientes sometidos a TH fueron evaluados retrospectivamente. Diversas variables, incluyendo el uso de hemoderivados en el intraoperatorio y durante toda la hospitalización, fueron categorizadas y evaluadas por medio de análisis univariado, por el test de Fisher. El nivel de significancia adoptado fue de un 5%. Los resultados con $p < 0,2$ fueron sometidos a un análisis multivariado por el modelo de regresión logística multinomial.

Resultados: Enfermedades parenquimatosas, disfunción renal preoperatoria y un mayor tiempo de internación en UCI y hospitalario, se asociaron a una mayor mortalidad en cinco años después del TH ($p < 0,05$). Al contrario del uso de hemoderivados en el intraoperatorio, la transfusión acumulada de concentrado de hemáties, plasma fresco congelado y concentrado de plaquetas durante todo el ingreso se asoció a una mayor mortalidad en cinco años posteriores al transplante de hígado ($p < 0,01$).

Conclusiones: El estudio es un alerta sobre la relación existente entre el uso de hemoderivados durante el ingreso y el aumento de la mortalidad en cinco años posteriores al TH.

Descriptor: CIRUGÍA, Transplante: hígado; COMPLICACIONES: mortalidad; SANGRE: transfusión.