

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**USO TRANSOPERATÓRIO DE SANGUE AUTÓLOGO RECICLADO NO
TRANSPLANTE DE FÍGADO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE:
ANÁLISE DE UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Isabel Cristina Freitas

PORTO ALEGRE

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**USO TRANSOPERATÓRIO DE SANGUE AUTÓLOGO RECICLADO NO
TRANSPLANTE DE FÍGADO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE:
ANÁLISE DE UMA COORTE RETROSPECTIVA**

Isabel Cristina Freitas

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Medicina Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Leo Sekine

Co-orientador: Prof. Dr. Tor Gunnar Hugo Onsten

PORTO ALEGRE

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Freitas , Isabel Cristina
USO TRANSOPERATÓRIO DE SANGUE AUTÓLOGO RECICLADO NO
TRANSPLANTE DE FÍGADO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE: ANÁLISE DE UMA COORTE RETROSPECTIVA / Isabel
Cristina Freitas . -- 2023.

59 f.

Orientadora: Leo Sekine.

Coorientadora: Tor Onsten.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transplante hepático. 2. Transfusão de sangue.
3. MELD Score. 4. Autotransfusão transoperatória. 5.
Cell saver. I. Sekine, Leo, orient. II. Onsten, Tor,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*"Conheça todas as teorias,
domine todas as técnicas,
mas ao tocar uma alma humana,
seja apenas outra alma humana."*

- Carl Jung

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Leo Sekine, meu orientador, sou imensamente grato pela constante motivação e apoio ao longo deste período crucial. Agradeço por sua crença na ideia de que a ciência floresce através da colaboração entre pessoas com diferentes bagagens de conhecimento. Ao Prof. Dr. Tor Onsten, meu coorientador, agradeço pelo seu valioso auxílio na condução deste estudo. À Profa. Sídia Callegari Jaques, pela colaboração essencial e por despertar em mim o interesse pela bioestatística. Às amigas pesquisadoras Josemara, Renata e Rejane do Geronbio da PUCRS, por seu incentivo e apoio no desenvolvimento deste trabalho. À Dra. Marlene A. Balsan, e aos meus colegas de trabalho Cristina, Tiago, Thábyta e Karine da Unidade de Processamento de Hemocomponentes, expresso minha sincera gratidão. Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por demonstrar que o SUS pode funcionar com excelência e por seu apoio neste estudo. À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM), pelo ambiente propício à pesquisa e aprendizado. Aos meus pais, que estão em memória, por todo amor e dedicação que me proporcionaram ao longo da vida. E à minha família, a todos sem exceção, expresso meu amor e profunda gratidão, especialmente ao Guilherme, Cássio e Claudia, pelo apoio incondicional.

RESUMO

Introdução: O uso da Autotransusão por Recuperação Transoperatória de Sangue está relacionado com a técnica da recuperação de sangue do próprio paciente. O principal objetivo da transfusão autóloga é reduzir a necessidade de transfusão de sangue alogênico e suas complicações associadas. A transfusão alogênica causa imunossupressão, aumento da frequência de aloimunização, menor sobrevida do paciente e impacta negativamente no desfecho clínico do paciente transplantado. A transfusão autóloga consiste em diminuir a incidência desses efeitos negativos da transfusão alogênica provenientes de doadores de sangue. **Objetivo:** analisar os óbitos precoces e no primeiro ano e suas causas dos óbitos e sua relação a transfusão de sangue alogênico, autólogo usado no transoperatório, escore MELD, período anhepático e de isquemia quente. **Métodos:** Estudo do tipo análise de coorte retrospectivo. Foram analisados 271 transplantes de fígado, sendo pacientes acima de 16 anos submetidos a transplante de fígado e com indicação de transfusão autóloga transoperatória no período de janeiro 2010 e dezembro de 2021. **Resultados:** participaram 271 indivíduos, idade mediana de 56 anos (16-72 anos), 57.9% homens, sendo a cirrose e as neoplasias as doenças mais frequentes (respectivamente 90.4% e 52%). Ocorreram 94 óbitos dos quais 33% foram causados por infecção, 19% por sangramento e 17% por câncer. 27.7% dos óbitos ocorreram nos primeiros 21 dias, 26.6% entre 22 dias e um ano e 45.7% após um ano. Os óbitos causados por sangramento apresentavam menor sobrevida ($p < 0.001$), maior quantidade de volume aspirado e volume infundido de sangue autólogo (respectivamente, $p < 0.001$ e $p = 0.007$) e maior frequência de uso de plaquetas ($p = 0.003$). O volume de sangue autólogo aspirado e infundido foi relacionado a mortalidade precoce (0-21 dias) ($p = 0.009$ e 0.001). Valores de MELD mais altos foram observados para os óbitos causados por sangramento e infecção (mediana de 26 e 21 respectivamente) ($p = 0.003$). **Conclusão:** Sangramento e falência de órgãos foram as causas mais comuns de óbito precoce (< 30 dias) enquanto infecção a causa mais comum entre 30 dias e um ano. Os pacientes que faleceram por sangramento: reciclaram e infundiram maiores volumes de sangue autólogo e que mais transfundiram hemácias e plaquetas.

Palavras-Chave: Transplante hepático; Transfusão de sangue; MELD Score; Autotransusão Transoperatória; Cell Saver.

Abstract

Introduction: The use of Intraoperative Blood Salvage (IBS) is related to the technique of recovering the patient's own blood. The main goal of autologous transfusion is to reduce the need for allogeneic blood transfusion and its associated complications. Allogeneic transfusion causes immunosuppression, increases the frequency of alloimmunization, decreases patient survival, and negatively impacts the clinical outcome of transplanted patients. Autologous transfusion aims to decrease the incidence of these negative effects of allogeneic transfusion from blood donors.

Objective: To analyze early and first-year deaths and their causes, and their relationship to allogeneic and autologous blood transfusion used intraoperatively, MELD score, anhepatic period, and warm ischemia.

Methods: Retrospective cohort analysis study. A total of 271 liver transplantations were analyzed, with patients over 16 years old undergoing liver transplantation and indicating intraoperative autologous transfusion between January 2010 and December 2021.

Results: A total of 271 individuals participated, with a median age of 56 years (16-72 years), 57.9% male, with cirrhosis and neoplasms being the most frequent diseases (90.4% and 52%, respectively). There were 94 deaths, of which 33% were caused by infection, 19% by bleeding, and 17% by cancer. 27.7% of deaths occurred within the first 21 days, 26.6% between 22 days and one year, and 45.7% after one year. Deaths caused by bleeding had lower survival rates ($p < 0.001$), higher volumes of aspirated and infused autologous blood (respectively, $p < 0.001$ and $p = 0.007$), and a higher frequency of platelet use ($p = 0.003$). The volume of autologous blood aspirated and infused was related to early mortality (0-21 days) ($p = 0.009$ and 0.001). Higher MELD scores were observed for deaths caused by bleeding and infection (median of 26 and 21, respectively) ($p = 0.003$).

Conclusion: Bleeding and organ failure were the most common causes of early death (<30 days), while infection was the most common cause between 30 days and one year. Patients who died from bleeding recycled and infused larger volumes of autologous blood and transfused more red blood cells and platelets.

Keywords: Liver transplantation; Blood transfusion; MELD Score; Intraoperative Autotransfusion; Cell Saver.

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1 - Estratégia de busca de referência bibliográfica sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.</u>	15
<u>Figura 2 - Marco conceitual Autotransfusão Transoperatório de Sangue Autólogo.</u>	24

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

Cell saver Autotransfusão por recuperação transoperatória de Sangue

Cell saver *Intraoperative red blood cell salvage*

CH Concentrado de hemácias

CP Concentrado de plaquetas

PF Plasma Fresco

Crio Crioprecipitado

HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Hb Hemoglobina

INR Relação Normalizada Internacional

MELD *Model for End-stage Liver Disease*

MELD-Na *Model for End-stage Liver Disease-Na*

OMS Organização Mundial da Saúde

RBC *Red blood cells*

SUS Sistema Único de Saúde

TCLE Termos de Consentimento Livre Esclarecido

TRALI Lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão

TRIM *Transfusion-related immunomodulation*

TxH Transplante Hepático

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO LITERATURA	14
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	14
2.2 Epidemiologia.....	16
2.3 Fatores preditivos para transfusão de sangue	17
2.4 Recuperação intraoperatória de sangue	19
2.5 Vantagens e desvantagens do uso da cell saver	20
3 MARCO CONCEITUAL	24
4 JUSTIFICATIVA	25
5 OBJETIVOS	26
5.1 Objetivo primário	26
5.2 Objetivos secundário.....	26
6 REFERÊNCIAS.....	27
7 ARTIGO.....	30
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	56
ANEXO 1 - STROBE Statement.....	57

1 INTRODUÇÃO

O Transplante Hepático (TxH) é um procedimento terapêutico realizado em pacientes portadores de doença hepática crônica ou aguda nos quais os tratamentos conservadores ou alternativos não se mostraram efetivos (Meirelles Junior, 2015). O primeiro transplante de fígado do mundo ocorreu em 1º de março de 1963, por Thomas Starzl, em uma criança de três anos com atresia biliar, que foi ao óbito no período intraoperatório por hemorragia grave. Na década de 70, observou-se o desenvolvimento da imunossupressão, e em 1984, o transplante de fígado passou a ser reconhecido como uma terapêutica médica, saindo do campo experimental, e nos anos seguintes foi um grande desenvolvimento do transplante de fígado no Brasil, com um aumento significativo do número de centros transplantadores e o consequente aumento no número dos transplantes (Pacheco, 2016).

Atualmente há uma séria preocupação de que uma escassez significativa de sangue esteja se aproximando devido a redução do número de doadores. O objetivo é reduzir o uso global de sangue e componentes sem comprometer a segurança do paciente. Sua estratégia inclui garantir o uso eficaz e eficiente de sangue e produtos sanguíneos, implementando diretrizes para uma boa prática de transfusão. O desafio que enfrentamos para o futuro é aplicar as técnicas que foram bem-sucedidas nesses casos a todos os pacientes (Darwish, 2011). Nos últimos anos, houve uma redução significativa no uso de hemocomponentes nos transplantes hepáticos, isso aliado ao aprimoramento das técnicas cirúrgicas-anestésicas e um maior conhecimento das complicações relacionadas à transfusão (Massicotte et al., 2005).

Em meados da década de 1970 foi introduzido o método de recuperação transoperatória e infusão de sangue autólogo (Meirelles Junior, 2015). O primeiro dispositivo projetado para lavar o sangue cirúrgico e concentrar os glóbulos vermelhos (RBC) foi desenvolvido em 1968 usando um componente-chave chamado tigela Latham, que foi inventado e descrito por Jack Latham (Sankarankutty et al., 2006). Esse método permitia a separação das hemácias enquanto os detritos do campo cirúrgico e o anticoagulante eram removidos da tigela cônica que funcionava como centrífuga. O produto resultante são

hemácias concentradas, desprovidas de plasma e plaquetas, suspensas em solução salina, que podem então ser utilizadas para transfusão. O hematócrito do produto acabado varia de 55 a 70%, o que é notavelmente semelhante ao de uma unidade de concentrados de hemácias do banco de sangue (Sankarankutty et al., 2006).

O uso de sangue autólogo recuperado no transoperatório mostra uma tendência de redução da transfusão de hemocomponentes alogênicos, reduzindo os riscos de transmissão de doenças e reações transfusionais além de um melhor custo-efetivo.

A recuperação intraoperatória de sangue autólogo está indicada quando há previsão de perda de sangue em 15%-20% do volume sanguíneo estimado do paciente, e que permita aspiração sem causar hemólise (Murthy et al., 2007).

O manejo do sangramento associado ao TxH continua sendo uma área muito importante para estudo, no entanto é necessário um esforço para se identificar os pacientes que apresentam um risco maior de sangramento e tentar estratégias que possam minimizar a transfusão alogênica, contribuindo assim com a sobrevida livre de doenças e redução da internação hospitalar (Cleland et al., 2016).

As coagulopatias associadas a doença hepática terminal são os principais responsáveis pela mortalidade precoce no transplante de fígado. A maioria dos óbitos nos primeiros 21 dias após o transplante são causadas por hemorragias e/ ou trombozes, enquanto infecções são as causas mais comuns no período de 30 a 180 dias (Baganate. 2018).

Sangramento sempre foi uma importante complicação durante o transplante de fígado exigindo frequentemente transfusão de grandes quantidades de hemocomponentes. As principais causas dos sangramentos são: deficiência de síntese de fatores de coagulação, complexidade técnica do procedimento, demora para o enxerto reestabelecer a produção de fatores e a coagulopatia dilucional.

A maioria dos pacientes submetidos a TxH apresentam falência hepática avançada ou terminal que resulta na redução de produção de fatores coagulantes (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII e FXIII), do ADMTS-13 e dos fatores anticoagulantes (anti-trombina e proteína C e S). A plaquetopenia é comum nestes pacientes em função do hiperesplenismo e pela redução na

síntese de trombopoetina. O fator von Willebrand não sofre redução por ser produzido pelas células endoteliais e aumenta inclusive nas falências hepáticas (Hartmann. 2018).

A doença hepática terminal predispõe também a um estado potencialmente trombogênico pela diminuição de fatores anticoagulantes e anti-fibrinolíticos. A formação de trombina pode até aumentar mesmo na presença de valores alterados de INR. A plaquetopenia geralmente é clinicamente assintomática pelo “pool” de plaquetas sequestradas no baço. O fator von Willebrand (VWF) produzido e liberado pelo endotélio vascular não é clivado pela deficiência de ADAMST-13 causando uma ativação e agregação aumentada de plaquetas. A liberação local de fator tecidual se associa a estes eventos predispondo a trombose (Bezinover. 2018).

O risco de sangramento e a necessidade de transfusão de sangue tem diminuído muito pelos avanços nas técnicas operatórias, na redução do tempo operatório, do tempo anhepática e dos tempos de isquemia fria e quente do enxerto. A redução do uso de sangue alogênico e a recuperação transoperatória de sangue autólogo traz benefícios importantes. Mesmo assim persiste como uma causa das principais causas de morte precoce. É importante analisar se parâmetros clínicos e o suporte transfusional no período transoperatório impactam na mortalidade especialmente por sangramento.

2 REVISÃO LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura está focada em estudos, protocolos e artigos que forneçam dados numéricos sobre os transplantes de fígado no Brasil, os Guidelines para este procedimento e evidências de como assegurar a qualidade do atendimento ao indivíduo receptor de sangue, cujo equipamento de Autotransfusão transoperatória atenda com eficiência e segurança às necessidades hemoterápicas dos pacientes.

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e Google Scholar, no período de 1997 a 2023. Foram realizadas buscas através dos termos revisados no banco de dados de descritores em ciências da saúde “*Liver Transplantation*”, “*Blood Transfusion*”, “*MELD Score*”, “*Intraoperative autotransfusion*”, “*Cell Saver*”, “*Mortality*” conforme demonstrado na Figura 1. O número circulado corresponde ao número de artigos selecionados para compor a presente revisão (FIGURA 1).

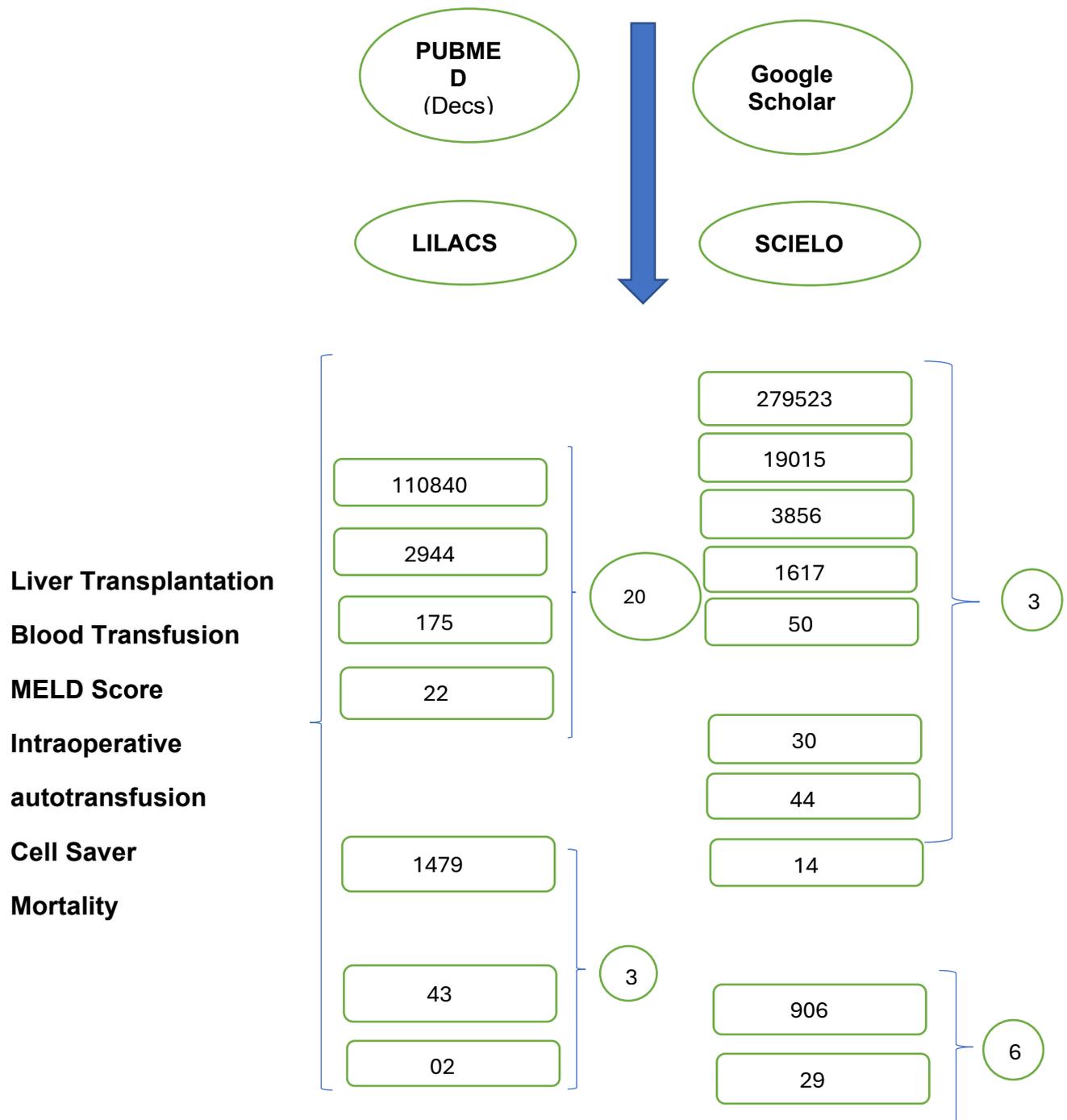


Figura 1 - Estratégia de busca de referência bibliográfica sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.

Descrição: Círculos representam os artigos que foram incluídos na revisão de acordo com os critérios de inclusão pacientes com o uso de autotransusão transoperatória no transplante hepático. Este é o resultado da busca da combinação das palavras-chave.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

No Brasil foram realizados 21.109 transplantes de fígado entre janeiro de 2013 até março de 2023, conforme Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) (Brasil, 2023). Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), o dimensionamento dos transplantes no Brasil em 2021 conforme dados brasileiros tornou-se o maior no sistema público transplantador do mundo, sendo o segundo país do mundo em números de transplante. O Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por mais de 95% de todos os transplantes realizados no país, garantindo o acesso universal ao tratamento (Meirelles Junior, 2015).

O transplante hepático é regulamentado pela portaria N° 2.600, de 21 de outubro de 2009, com o objetivo de atualizar, aperfeiçoar e padronizar o funcionamento de Sistema Nacional de Transplantes (SNT), e assim, determinar quais as indicações e situações que caracterizem prioridade, no entanto modificou-se o critério de distribuição de fígado de doador cadáver para transplante, implantando-se o critério de gravidade do estado clínico do paciente, adotando-se o sistema MELD - modelo para doença hepática em estágio terminal para adultos e adolescentes maiores de 12 anos - e PELD - doença hepática em estágio terminal pediátrico, para menores de 12 anos. São utilizadas dosagens séricas de bilirrubina total, creatinina e relação normatizada internacional de atividade da protrombina (RNI) para o cálculo do MELD e dosagens séricas de bilirrubina total, albumina e RNI para calcular o PELD, além de 2019, foi incluído o sódio como critério para o cálculo do MELD-Na (Brasil, 2009).

Essa estimativa é subestimada e a cirrose hepática é a 14ª causa de morte em adultos em todo o mundo. A cirrose hepática tem uma distribuição irregular no mundo e não há uma distinção por sexo e etnia. Na Europa é a 4ª causa de morte em adultos, e nos Estados Unidos, a 9ª. A prevalência é subestimada porque a maioria dos pacientes não são diagnosticados nos estágios iniciais da doença e quando são diagnosticados em fases avançadas da doença, a taxa de prevalência é de 5 a 7% ao ano (Geong, Keng, Lee, 2019).

No ano de 2022, foram realizados 131 transplantes de fígado no estado do RS o qual possui 4 centros, entre eles, o Hospital de Clínicas de POA, como 2º colocado em nível estadual de Transplante de Fígado no RS (Brasil, 2023).

2.3 TRANSFUSÃO DE SANGUE: FATORES PREDITIVOS E RISCOS

O transplante de fígado é indicado para aqueles pacientes que possuem alguma doença hepática em estágio terminal. Considerado como uma grande cirurgia, o TxH hepático apresenta como característica crítica a terapia de transfusão sanguínea. Embora avanços nas técnicas, uso de imunossuppressores e outros fármacos permitam a realização de transplantes de outros órgãos sem a necessidade de transfusão de sangue, os efeitos intrínsecos da coagulopatia do TxH dificultam que este procedimento seja realizado sem a realização de transfusão de sangue (Lopez-Plaza, 2007; Swamy, 2014).

Existem estudos que apontam os fatores preditivos para a transfusão de sangue, assim como os riscos relacionados à sobrevida ao TxH. Os primeiros são os pacientes com escores maiores de MELD e menores níveis de hematócrito basal e fibrinogênio, tempo de protrombina e grau de trombocitopenia pré-operatória, duração da cirurgia, da fase anepática e tempo para o funcionamento do enxerto.

Os riscos associados à redução da sobrevida são: o número de transfusões de hemácias (RBC) ao longo da cirurgia; histórico de aloimunização de hemácias pré-transplante e o tratamento imunossupressivo pré-cirúrgico (Kasraian, Nikeghbalian, Karimi, 2018). A transfusão alogênica de sangue tem um efeito imunossupressor, devido não apenas à barreira alogênica, mas também ao dano celular causado pela estocagem das hemácias. A lesão de armazenamento de hemácias implica na deterioração da qualidade e provavelmente contribui para o TRIM (Goubran, Remy, 2017).

Outro dado relevante é a relação entre a aloimunização por transfusões de hemácias (RBC) e o aumento da mortalidade, o qual pode estar associado ao quadro clínico do paciente antes do transplante e a sua necessidade de um suporte transfusional. A aloimunização por RBC pode ser predisponente para o acometimento de aloimunização de antígeno leucocitário humano (HLA), sendo este relacionado à maior necessidade de transfusão de sangue durante o transplante. A compatibilidade por Human Leucocyte Antigen (HLA) não é

considerado crítico para o TxH, todavia, estudos a indicam uma redução na sobrevida do enxerto em situações em que há resultado positivo nas cross match nos testes de linfocitotoxicidade (Lopez-Plaza, 2007).

A redução da mortalidade devido a utilização de hemocomponentes sanguíneos não compatíveis em casos de hemorragia severa está associada a troca por derivados compatíveis após a cessação da hemorragia, entretanto o tempo para realizar a mudança para produtos compatíveis não está estabelecido, aumentando assim o risco de uma reação hemolítica e a morbidade pós-operatória (Lopez-Plaza, 2007).

A transfusão sanguínea está relacionada a maiores índices de infecções, sepse, complicações gastrointestinais, intra-abdominais e/ou pulmonares, infecção severa por citomegalovírus, rejeição do enxerto e mortalidade, assim como ao prolongamento da internação na unidade de cuidados intensivos. Consequentemente, ao longo dos anos, ocorreu o aprimoramento de técnicas cirúrgicas, implementou-se o uso de fármacos para restaurar o balanço metabólico e anormalidades na coagulação, assim como o protocolo de grandes transfusões autólogas de sangue, componentes sanguíneos e hemocomponentes com o objetivo de reduzir a necessidade de transfusões alogênicas (Murthy et al, 2007; Feltracco et al., 2013; Pinto et al., 2019).

A acidose metabólica está independentemente associada à diminuição dos níveis de fibrinogênio e aumento da necessidade de transfusão intraoperatória durante o transplante hepático. O conhecimento dessa associação pode melhorar as estratégias de tratamento para reduzir o risco de sangramento intraoperatório. Nesta associação buscou avaliar se a ocorrência de acidose metabólica piora os distúrbios da coagulação e acarreta maior necessidade transfusional durante o período intraoperatório do transplante de fígado (Kasraian, Nikeghbalian, Karimi, 2018).

Considerando a complexidade da cirurgia, existe a necessidade da reposição de sangue, entretanto a transfusão de sangue alogênico tem efeito imunossupressor e impacta na sobrevida do receptor, além de ser um risco para a transmissão de infecções virais e erros de transfusão (Pinto et al., 2019).

2.4 RECUPERAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE

Association of anaesthetists guidelines cell salvage for peri-operative blood conservation 2018 apoia e encoraja o uso da autotransfusão transoperatória de sangue autólogo, recomendado que seja disponível para uso imediato 24h por dia em qualquer hospital que realize cirurgia onde a perda de sangue pode exceder conforme seja uma complicação potencial reconhecida (Klein et al., 2018).

Um dos protocolos de transfusão autóloga é realizado através do dispositivo de autotransfusão transoperatório de sangue autólogo, o qual, de forma segura e eficaz, recupera as hemácias durante o transplante hepático. A realização da autotransfusão reduz as complicações transfusões autólogas, tais como: níveis de produtos citrato, infecções, distúrbios metabólicos, toxicidade por benzodiazepínicos e coagulopatias. A redução do consumo de recursos do banco de sangue e dos custos também são consequências da autotransfusão (Murthy et al, 2007).

A utilização do dispositivo de autotransfusão intraoperatória durante uma cirurgia em que ocorra grande perda de sangue permite a recuperação intraoperatória, devolvendo ao paciente seu próprio sangue durante a cirurgia, evitando ou diminuindo a necessidade de transfusões alogênicas (Bulher et al., 1985).

Sua função consiste em aspirar através de um conduto o sangue da cavidade torácica, abdominal ou pélvica, em seguida passa por uma máquina específica que faz as seguintes funções:

(a) O sangue perdido é coletado por meio de um instrumento duplo lúmen no qual aspira o sangue em uma das vias e pela outra é adicionado uma solução anticoagulante (ACD), seguida por armazenamento em um reservatório estéril onde ocorre a filtração, na qual separa partículas maiores de 40 micras do conteúdo aspirado que são desprezadas e elimina micro êmbolos gordurosos do sangue aspirado;

(b) seguida por armazenamento em centrifugação, neste processo pelo sistema no bowl da centrífuga despreza-se o sobrenadante que inclui plasma, parte dos leucócitos e plaquetas, citrato e fatores de coagulação, potássio extracelular, anticoagulante, hemoglobina livre;

(c) as células vermelhas lavadas em solução salina 0,9% armazenadas no bowl são bombeadas a uma bolsa para reinfusão no paciente em um sistema conectado na veia do paciente e pronto para reinfusão, assim que necessário, ou no máximo em até 6 horas (Sankarankutty et al., 2006; Murthy et al, 2007; Ashworth, Klein, 2010). Por fim o sangue resultante dessa filtragem, apresenta um hematócrito entre 50% e 60%, sendo então transfundido para o indivíduo (Feltracco et al., 2013).

O processo realizado na técnica da autotransfusão transoperatória de sangue autólogo, consiste na coleta de células vermelhas (RBC) do campo de operação, seguida por armazenamento em um reservatório adequado para posterior separação dos componentes e finalmente a transfusão. A primeira etapa é realizada por meio de um instrumento duplo lúmen o qual aspira o sangue em uma das vias e pela outra é adicionado uma solução anticoagulante. Após o armazenamento o sangue passa por um processo de centrifugação e as RBC são lavadas e filtradas em uma membrana semipermeável, com o objetivo de retirar entre 70% e 90% dos contaminantes e do “lixo bioquímico” além de retirar os seguintes componentes: hemoglobina livre, plasma, células brancas, plaquetas e heparina. Por fim o sangue resultante dessa filtragem é lavado em salina, apresentando um hematócrito entre 50% e 60%, sendo então transfundido para o indivíduo (Feltracco et al., 2013). As indicações para o uso desse dispositivo incluem a predição de perda sanguínea de no mínimo 20% do volume estimado do paciente; não obtenção de sangue compatível, normalmente o sangue seria cruzado; e a transfusão demanda mais de uma unidade de sangue (Waters, 2013).

2.5 VANTAGENS E DESVANTAGENS DO USO DA CELL SAVER

Como todo procedimento, a autotransfusão de sangue obtida por meio da recuperação intraoperatória de sangue, possui benefícios e complicações. Como as hemácias recuperadas são frescas e nunca armazenadas, as células não apresentam “lesões de armazenamento” e podem ser de qualidade superior às hemácias alogênicas do banco de sangue. O aumento da média de viabilidade dos eritrócitos em até 80% e dos componentes 2,3-difosfoglicerato e níveis de

trifosfato de adenosina (ATP), pacientes com múltiplos anticorpos, pacientes com hemoglobina baixa ou com objeções de receber sangue alogênico são exemplos dos benefícios. Consequentemente, as RBC conseguem manter seu formato bicôncavo proporcionando uma melhoria na capacidade de transporte de oxigênio, assim como o seu fornecimento aos tecidos (Ashworth, Klein, 2010). As indicações para o uso desse dispositivo incluem a predição de perda sanguínea de no mínimo de 15- 20% do volume estimado do paciente conforme AABB. É importante observar que o sangue recuperado geralmente tem um baixo nível de hemólise, desde que as forças de sucção cirúrgica sejam limitadas a 150 mmHg para minimizar as forças de cisalhamento nas hemácias na ponta do cateter de sucção (Carrol, Young, 2020). Semelhante às hemácias armazenadas, o sangue recuperado é desprovido, no entanto, de fatores de coagulação e plaquetas. Portanto, se a perda de sangue se aproximar de meio a um volume total de sangue, deve-se considerar uma proporção balanceada de produtos transfundidos que incluam plasma, plaquetas e/ou crioprecipitado para substituir o fibrinogênio, ou seja a coagulação deve ser cuidadosamente monitorada quando ocorrerem transfusões maciças com hemácias armazenadas e recuperadas. Quando se espera uma cirurgia com ≥ 1000 ml (ou 20% do volume total de sangue) perda de sangue antecipada, para reduzir ou evitar a exposição ao sangue alogênico. Quando sangue compatível com prova cruzada é difícil de encontrar, pacientes com alo anticorpos de hemácias, pacientes que não aceitam sangue alogênico, Baixa massa de glóbulos vermelhos pré-operatório e alto risco de sangramento (Ashworth, Klein, 2010).

Existe uma série de contraindicações, entretanto, somente alguns deles podem ser classificados como absoluta contraindicação, como a diluição ou mistura das hemácias recuperadas em água estéril, peróxido de hidrogênio, álcool ou outra solução hipotônica que cause a lise dos eritrócitos. Já as contraindicações classificadas como relativas englobam diversos fatores que poderiam acarretar dano ao paciente após a transfusão das hemácias, a título de exemplo a administração agentes coagulantes como a trombina (Esper, Waters, 2011).

Os produtos dos concentrados de hemácias RBC contêm uma infinidade de mediadores imunomoduladores que interagem e alteram a função das células

imunes. Essas interações podem levar a efeitos pró-inflamatórios e imunossupressores (Remy et al., 2018).

As principais complicações decorrentes da autotransusão de várias unidades de sangue estão relacionadas a coagulopatia decorrentes dos processos de filtração e limpeza, pois estes retiram as plaquetas e os fatores coagulantes resultando em uma suspensão composta exclusivamente pelas hemácias e o risco de infundir bactérias presentes na cavidade abdominal, embora um estudo não tenha obtido resultados significativos no aumento da frequência de hemoculturas positivas em pacientes que realizaram autotransusão com sangue possivelmente contaminado (Murthy et al., 2007; Ashworth, Klein, 2010; Esper, Waters, 2011).

Diferentes trabalhos mostraram associação entre transfusão de CH e redução de sobrevida após TH (Ramos et al., 2003; Massicotte et al., 2005; Raghvan, Marik, 2005; Vanvakas, Blajchman, 2007; Boer et al., 2008). Ao mesmo tempo, vêm-se tornando mais conhecidos os efeitos de imunomodulação provocados pelas transfusões 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 (Raghvan, Marik, 2005). 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 (Vanvakas, Blajchman, 2007). 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 (Phillips et al., 2006). Os pacientes submetidos ao TxH estão expostos a maior risco de TRALI e já se sugeriu que a isquemia e a reperfusão do enxerto atuariam como condições predisponentes (Morais et al., 2011).

Em relação a recuperação e transfusão de sangue autólogo na transfusão intraoperatórias de glóbulos vermelhos no transplante hepático, uma série de questões deve ser respondida. Se o uso de salvamento autólogo de células é rentável em um programa de transplante de fígado e para todas as apresentações e diagnósticos da doença. É possível prever a perda de sangue e as necessidades de transfusão de glóbulos vermelhos intraoperatórias a partir

de dados pré-operatórios e usar esses dados para selecionar prospectivamente os receptores para o uso de resgate celular. (Phillps et al., 2006).

Conforme um estudo da recuperação intraoperatória de sangue, não parece estar associada a piores resultados em pacientes submetidos a TxH para CHC pois, não houve uma diferença significativa na sobrevida mesmo na presença de CHC viável no explante após o TxH. Parece não haver razão para contraindicar o uso da recuperação intraoperatória de sangue, em TxH para CHC (Pinto, 2019). Contudo ainda não há um consenso sobre o uso , em pacientes com câncer (Araujo et al, 2016).

3 MARCO CONCEITUAL

As coagulopatias associadas a doença hepática terminal são os principais responsáveis pela mortalidade precoce no transplante de fígado. A maioria dos óbitos nos primeiros 21 dias após o transplante são causadas por hemorragias e/ ou trombozes, enquanto infecções são as causas mais comuns no período de 30 a 180 dias (Baganate. 2018). A redução do uso de sangue alogênico e a recuperação transoperatória de sangue autólogo traz benefícios importantes. Mesmo assim persiste como uma causa das principais causas de morte precoce. É importante analisar os parâmetros clínicos e o suporte transfusional no período transoperatório e sua relação com a mortalidade por sangramento.

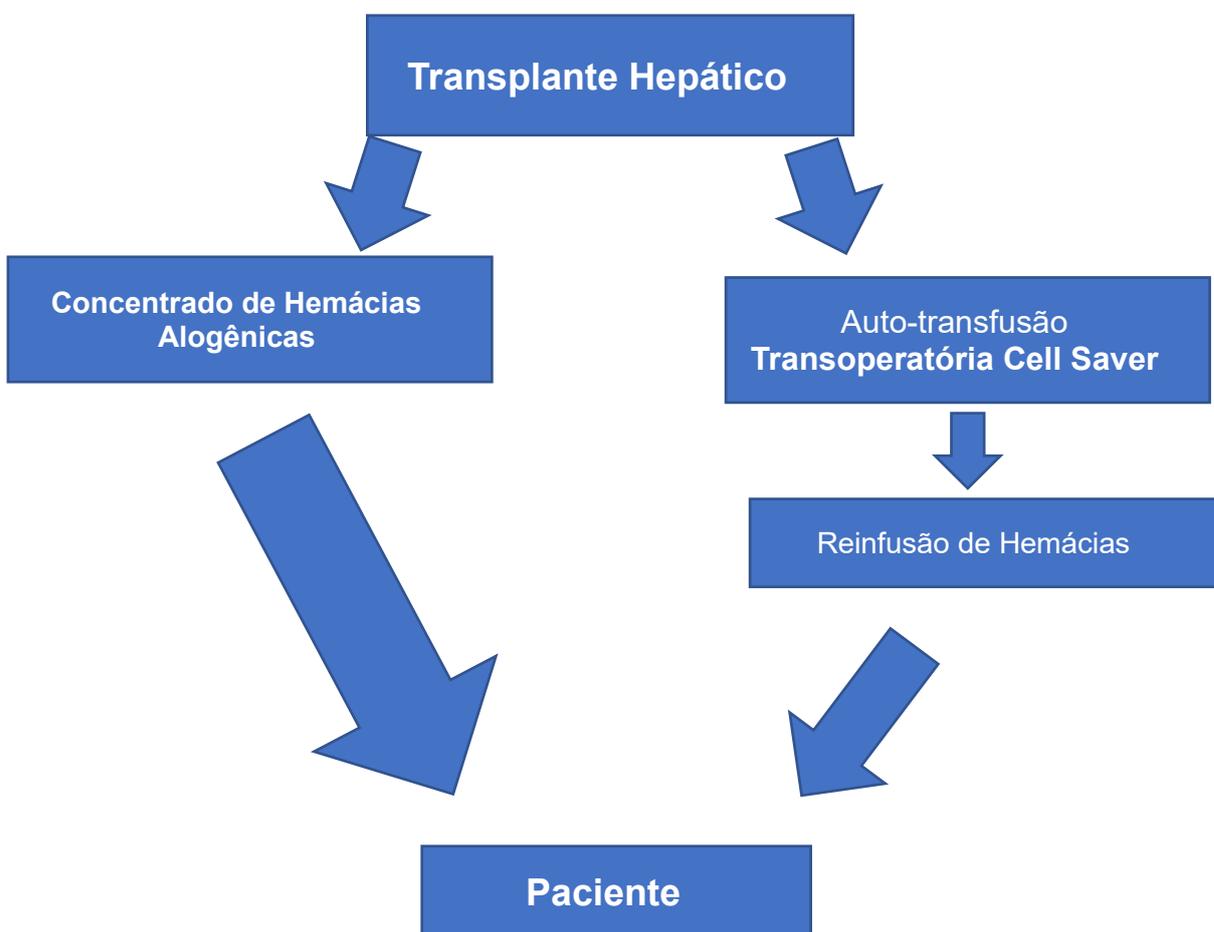


Figura 2 - Marco conceitual Autotransfusão Transoperatório de Sangue Autólogo.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

4 JUSTIFICATIVA

O transplante de fígado frequentemente requer transfusão de sangue. O uso de sangue alogênico vem diminuindo em função dos avanços nas técnicas cirúrgicas e da recuperação de hemácias autólogas. A necessidade de transfundir e a quantidade a ser usada geralmente é definida ao longo do procedimento. A escassez de sangue ou reposição insuficiente de plasma pode agravar o sangramento enquanto a transfusão em excesso pode aumentar o risco de trombose a curto prazo e o risco de imunomodulação e aloimunização a médio e longo prazo.

O presente estudo se justifica pela escassez de trabalhos que analisam a relação da transfusão no período do transoperatório com a mortalidade precoce (primeiros 30 dias) no transplante de fígado.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar relação da transfusão de sangue alogênico e autólogo no transoperatório com as causas e a sobrevida dos óbitos ocorridos no primeiro ano após o transplante de fígado.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIO

Analisar o tempo até o óbito e suas causas em relação:

1. Aos volumes de sangue autólogo processados e infundidos.
2. Tipo e quantidade de sangue alogênico transfundido.
3. Sexo, idade e MELD do paciente. D
4. Duração do período anhepático e isquemia quente.

6 REFERÊNCIAS

Araujo, R.L. et al. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence?. **World J Gastrointest Surg**, v. 8, n. 2, p. 161-168, 2016.

Ashworth, A.; Klein, A. A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. **British journal of anaesthesia**, v. 105, n. 4, p. 401-416, 2010.

Baganate F, Beal EW, Tumin D, et al. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery*. 164:694-704, 2018.

Bezinover, D., Dirkmann, D., Findlay, J., Guta, C., Hartmann, M., Nicolau-Raducu, R., ... & West, J. Perioperative coagulation management in liver transplant recipients. *Transplantation*, 102(4), 578-592, 2018.

Boer, M. T. et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. **Anesthesia & Analgesia**, v. 106, n. 1, p. 32-44, 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. **Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html Acesso em: 10 jan. 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). **Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO / MARÇO – 2023**. Ano 25. n 1. Disponível: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2023/05/RBT-2023-Trimestre-1-Populacao.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2023.

Brasil. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. **Dados sobre Transplantes no Rio Grande do Sul - 2023**. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/dados-sobre-transplantes-5adf69b48d255>. Acesso em: 12 jan. 2023.

Butler, P. et al. Blood transfusion in liver transplantation. **Transfusion**, v. 25, n. 2, p. 120-123, 1985.

Carroll, C.; Young, F. Intraoperative cell salvage. **BJA education**, v. 21, n. 3, p. 95-101, 2021.

Cleland, S. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. **World journal of transplantation**, v. 6, n. 2, p. 291-305, 2016.

Darwish, A. Liver transplant in Jehovah's Witnesses patients. **Current Opinion in Organ Transplantation**, v. 16, n. 3, p. 326-330, 2011.

Esper, S.A.; Waters, J.H. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. **Blood Transfusion**, v. 9, n. 2, p. 139-147, 2011.

Feltracco, P. et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. **World journal of hepatology**, v. 5, n. 1, p. 1-15, 2013.

Geong, G.Y.; Kang, S.H.; Lee, C.M. An Updated Review on the Epidemiology, Pathophysiology, Etiology and Diagnosis of Liver Cirrhosis. **Preprints** 2019, 2019030128.

Goubran, H.; Sheridan, D.; Radosevic, J.; Burnouf, T.; Seghatchian, J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. **Transfus Apher Sci**, v. 56, n. 3, p. 336-340, 2017.

Hartmann, M., Szalai, C., & Saner, F. H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World journal of gastroenterology*. 2016 22(4), 1541, 2016.

Kasraian, L.; Nikeghbalian, S.; Karimi, M.H. Blood Product Transfusion in Liver Transplantation and its Impact on Short-term Survival. **Int J Organ Transplant Med**, v. 9, n. 3, p. 105-111, 2018.

Klein, A.A. et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. **Anaesthesia**, v. 73, n. 9, p. 1141-1150, 2018.

Lopez-Plaza, I. Transfusion guidelines and liver transplantation: time for consensus. **Liver Transplantation**, v. 13, n. 12, p. 1630-1632, 2007.

Massicotte, L. et al. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 52, n. 2, p. 148-155, 2005.

Meirelles Júnior, R. F. et al. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. **Einstein**, v. 13, n. 1, p. 149-152, 2015.

Morais, B. S. et al. Association between the use of blood components and the five-year mortality after liver transplant. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 61, p. 289-292, 2011.

Murthy, T. V. S. P. et al. Transfusion support in liver transplantation. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 51, n. 1, p. 13-19, 2007.

Ozier, Y. et al. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. **Anesthesia & Analgesia**, v. 97, n. 3, p. 671-679, 2003.

Pacheco, L. Liver transplantation in Brazil. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões** [online], v. 43, n. 04, p. 223-224, 2016.

Phillips, S. D. et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. **Transplantation**, v. 81, n. 4, p. 536-540, 2006.

Pinto, M. A. et al. Intraoperative cell salvage with autologous transfusion in liver transplantation. **World journal of gastrointestinal surgery**, v. 11, n. 1, p. 11-18, 2019.

Raghavan, M.; Marik, P.E. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. **Chest**, v. 127, n. 1, p. 295-307, 2005.

Ramos, E. et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. **Liver Transpl**, v. 9, v. 1, p. 1320-1327, 2003.

Remy, K. E. et al. Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. **Transfusion**, v. 58, n. 3, p. 804-815, 2018.

Sankarankutty, A. K. et al. Impact of blood salvage during liver transplantation on reduction in transfusion requirements. **Acta cirúrgica brasileira**, v. 21, n. 1, p. 44-47, 2006.

Swamy, C. M. Blood transfusion practices in liver transplantation. **Indian J Anaesth**, v. 58, n. 5, p. 647-651, 2014.

Vamvakas, E.C.; Blajchman, M.A. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. **Blood Rev**, v. 21, n. 1, p. 327-348, 2007.

Waters, J. H. Intraoperative blood recovery. **ASAIO J**, v. 59, n. 1, p. 11-7, 2013.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos fatores de risco à mortalidade no pós-transplante hepático indicou que entre as causas específicas de mortalidade, o sangramento e a neoplasia foram as mais impactantes, em relação a outras doenças, e o primeiro mais associado com mortalidade precoce e o segundo, tardia. Os achados corroboraram com as características sociodemográficas já encontradas em outros estudos, como sexo masculino e alta prevalência de cirrose e MELD em torno de 16 pontos. Valores mais elevados de MELD, período anhepático prolongado e maiores volumes de sangue autólogo podem estar associados a risco de morte precoce por sangramento após transplante hepático. A avaliação em tempo real dos volumes aspirado e reinfundido pode contribuir na identificação de pacientes que necessitam de um maior suporte transfusional de PFC e CP no transoperatório.

Clinicamente, essas informações podem sugerir que para diminuir a mortalidade precoce, medidas de controle de sangramento precisam ser mais investigadas ou melhoradas e, para diminuir a mortalidade tardia, controlar os fatores de agravamento ou desenvolvimento do câncer precisam ser incentivados.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados indicaram a necessidade de realização de estudos multicêntricos e uso de modelos de regressão para testar os efeitos das variáveis relacionadas: volume de sangue autólogo reciclado e infundido; MELD; duração dos períodos anhepático, isquemia fria, e isquemia quente; número de unidades de hemácias e plaquetas alogênicas transfundidas e o tempo e a causa até a morte.

ANEXO 1 - STROBE STATEMENT

STROBE Statement - checklist of items in the article.

	Item No	Recommendation	Pg
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	30
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	33
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	34
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	35
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	36
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	36
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	36
		<i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	
		<i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	-
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	36
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	36 and 37
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	-
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	36
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	36 and 37
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	37
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	-
		(c) Explain how missing data were addressed	-

		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	-
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	-
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	38
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	-
		(c) Consider use of a flow diagram	-
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	38
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	-
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	-
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	38 -40
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	-
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	-
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	38 -40
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	-
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	-
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	-
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	41
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	42
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	41, 42, 43
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	-
Other information			

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	-
---------	----	---	---

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies. **Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.