

DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO DE HEPATECTOMIAS: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, FATORES ASSOCIADOS E DESFECHO.

Palavras-Chave: Hepatectomias; complicações; distúrbios de coagulação; desfechos cirúrgicos

Autores(as):

Filipe Botto Crispim Silva – FCM/Unicamp

Fernanda Dias Teramoto – FCM/Unicamp

Profa. Dra. Elaine Cristina Ataíde(orientadora), FCM/Unicamp

Profa. Dra. Simone Reges Perales (orientadora), FCM/Unicamp

INTRODUÇÃO:

As hepatectomias são procedimentos cirúrgicos indicados no tratamento de diversas doenças do fígado, de forma rotineira, seja como abordagem curativa, como paliativa, como em neoplasias malignas primárias ou secundárias do órgão, neoplasias benignas, abscessos, cistos hidáticos, entre outras (1,2). Com o avanço das técnicas operatórias e desenvolvimento de melhores instrumentais cirúrgicos, nos últimos anos tem se observado uma redução da incidência de complicações nas ressecções hepáticas, mas que, apesar disso, possui elevadas taxas de morbimortalidade (1,3), que variam de 4,1 a 47,7% em dados da literatura (4).

A ressecção hepática é uma cirurgia de grande complexidade, dada a rica e complexa arquitetura do fígado e sua grande riqueza vascular, além de compreender cerca de 20% do débito cardíaco do indivíduo. Em pacientes com comorbidades, alguns fatores tornam a cirurgia ainda mais complexa, como nos casos associados a cirrose hepática e disfunção prévia do parênquima hepático (5).

Dentre as complicações, as mais comuns associadas às hepatectomias são: febre, hemorragia intra e pós-operatórias, derrame pleural, ascite, extravasamento de bile dentro da cavidade abdominal, com formação de fístula biliar ou bilioma. Além dessas, duas importantes e severas complicações são: insuficiência hepática e distúrbios de coagulação (1,6).

O fígado possui papel fundamental na homeostase, visto que é responsável pela metabolização de diversas substâncias endógenas e exógenas e pela formação de diversos fatores presentes na cascata de coagulação. Após ressecções hepáticas, há um desbalanço entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, o que resulta em um ambiente propício para distúrbios de coagulação, embora a fisiopatologia completa dos distúrbios de coagulação nesses pacientes ainda não seja totalmente compreendida (6).

.JUSTIFICATIVA E OBJETIVO:

Os distúrbios de coagulação são complicações potencialmente graves em pacientes submetidos à hepatectomias para o tratamento de doenças do fígado e estão associados à elevada morbimortalidade.. (7–9).

Assim, objetivou-se caracterizar a população que evoluiu com distúrbios de coagulação no pós-operatório de hepatectomias no HC-Unicamp no período de Jul/2022 a Jun/2023, buscando obter maior conhecimento sobre essas complicações e, conseqüentemente, sobre como manejar e prevenir esses eventos, considerando os perfis epidemiológico e clínico, manifestações clínicas, métodos diagnósticos, tratamento e desfecho desses pacientes.

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de corte transversal, que foi realizado no Hospital de Clínicas da Unicamp (HC – Unicamp).

Foram analisados prontuários de pacientes submetidos à hepatectomias que evoluíram com distúrbios de coagulação no pós-operatório no período de 12 meses (Jul/2013 a Jun/2023). Os dados foram provenientes do Serviço de Arquivo Médico (SAM) do HC – Unicamp e do sistema informatizado AGHUse.

Foram estudadas variáveis relacionadas ao perfil populacional e clínico dos pacientes, à presença de comorbidades e de fatores de risco para coagulopatias apontados pela literatura, ao manejo pré, intra e pós-operatório, às manifestações clínicas apresentadas, à presença concomitante de outras complicações ao longo do pós-operatório, ao tratamento realizado e ao desfecho.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência (absoluta e relativa) das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis numéricas com apresentação da média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana. Foi realizada a análise descritiva com graus de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas. Utilizou-se teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fischer, quando imprescindível, para verificar a associação ou comparação de proporções. O nível de significância adotado para este estudo será de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram avaliados dados de 50 pacientes do período determinado. Esses pacientes foram caracterizados do ponto de vista epidemiológico e clínico, especificando quantos indivíduos apresentavam hepatopatias ou coagulopatias prévias, sendo os dados apresentados na Tabela 1.

Epidemiologia	n	Média (DP)	%
Número de Pacientes	50	-	100
Sexo (M/F)	29/21	-	58/42
Idade (anos)	62 [27-86]	58.6 (12.77)	-
Tempo de internação (dias)	7 [3-55]	10,24 (9,95)	-
Hepatopatias prévias	17	-	34
Cirrose	6	-	12
Meld - NA	8 [7-16]	9.1 (2.64)	-
Coagulopatia prévia	3	-	6
Uso de anticoagulantes	0	-	0

Tabela 1 - Caracterização Populacional

Variáveis numéricas são descritas como mediana (min, máx) e variáveis categóricas como frequências absolutas. DP: desvio-padrão. M = masculino F = feminino. Meld – NA: escore de classificação de doença hepática terminal corrigida para valor de acordo com o sódio sérico.

Na amostra avaliada, a maior parte das indicações cirúrgicas foi devido lesões malignas primárias ou metastáticas do fígado – equivalendo à 90% das indicações. Dentre essas, 16 pacientes (32%) apresentavam metástases hepáticas de origem colorretal. Das neoplasias hepáticas primárias, 24% das indicações foram por carcinoma hepatocelular (CHC) e 26% por colangiocarcinoma, sendo que metade desses pacientes apresentavam obstrução de vias biliares pela neoplasia. Dentre as hepatectomias por tumores benignos, 3 pacientes tiveram indicação por adenoma hepático, 1 paciente por colangite de repetição e outro por hemangioma hepático.

O tempo cirúrgico médio da população do serviço foi de 3,86h (DP: 1,64). Dos procedimentos avaliados, 34% dos pacientes apresentaram intercorrências intraoperatórias – sendo a principal instabilidade hemodinâmica, secundária a sangramento. Quinze pacientes necessitaram de transfusão de concentrado de hemácias no intraoperatório. O sangramento estimado médio dos pacientes submetidos às hepatectomias foi de 660ml. A necessidade de transfusão sanguínea no intraoperatório foi um fator associado à morte em nosso estudo, em que os pacientes com necessidade de uso de hemoderivados tinham um Odds-Ratio (OR) de 12,19 para evoluírem à óbito ($p=0,001$).

Para avaliação pós-operatória dos distúrbios de coagulação, foram coletados e avaliados resultados laboratoriais de Tempo de Protrombina e para sua avaliação utilizado o RNI (razão normalizada internacional). Para esse parâmetro, foi definido valores de RNI $\geq 1,25$ como alterados, evidenciado algum distúrbio na coagulação. Esses resultados foram avaliados em contexto pré-operatório, no primeiro dia de pós-operatório (PO 1) e terceiro dia de pós-operatório (PO 3). Na tabela 2, é apresentada a média e mediana desses resultados laboratoriais.

Resultados RNI	Mediana (mín-máx)	Média (DP)
Pré-operatório	1,055 (0,89 - 1,44)	1,073 (0,126)
PO 1	1,185 (0,99 - 2,77)	1,298 (0,307)
PO 3	1,26 (0,97 – 1,89)	1,294 (0,218)

Tabela 2 - Valores Laboratoriais de RNI

RNI= Razão normalizada internacional do Tempo de protrombina. PO 1 = primeiro dia de pós-operatório. PO 3 = terceiro dia de pós-operatório.

No grupo avaliado, apenas 4 (8%) apresentavam distúrbios de coagulação evidenciados pelo RNI (valores $\geq 1,25$) prévios ao procedimento. Já avaliando no PO 1, 48% apresentaram aumento do valor de RNI, evidenciando o surgimento de algum distúrbio nesse pós-operatório precoce. No terceiro dia de pós-operatório, 24 pacientes (48%) apresentaram distúrbio de coagulação, sendo que desses, 5 apresentavam não apresentavam essa alteração laboratorial no primeiro dia pós-operatório.

A presença de distúrbios de coagulação no PO 1 apresentou associação significativa à desfechos negativos. Foi demonstrada relação estatística entre os pacientes que evoluíram para óbito e a presença de alterações laboratoriais de coagulação no pós-operatório precoce ($p<0,0001$). Da mesma forma, pacientes com RNI $\geq 1,25$ no primeiro dia pós-procedimento, apresentaram maior tendência de sangramento ao longo de todo pós-operatório ($p=0,0014$).

Além disso, foram avaliadas as dosagens séricas das enzimas hepáticas AST e ALT e de bilirrubina sérica total no pós-operatório. Em relação as transaminases, houve aumento no pós-operatório em relação aos valores prévios ao procedimento, com maior média no PO1, seguida de queda no PO3, sugestivo de lesão hepatocítica referente à manipulação cirúrgica, como demonstrado no Gráfico 1.

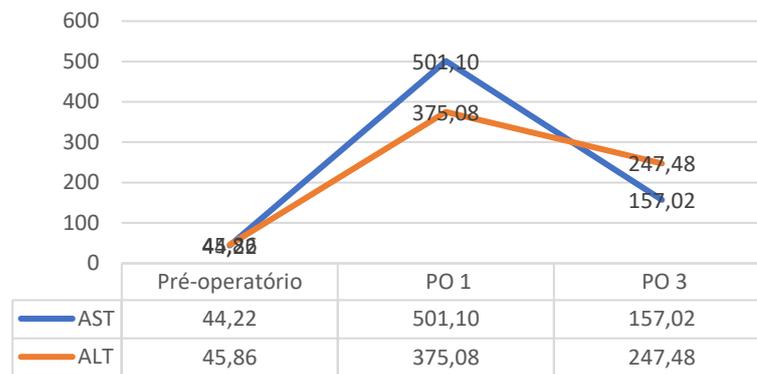


Gráfico 1 - Enzimas Hepáticas

A bilirrubina apresentou no pré-operatório média de 2,27 mg/dL e mediana de 0,62 mg/dL (mín-máx: 0,17 - 25,19 mg/dL). No primeiro pós-operatório, houve um aumento da mediana, que foi para 1,23 mg/dL, porém com valor da média similar – de 2,24 mg/dL. Já o PO 3, a mediana apresentou queda para 1,06 mg/dL, acompanhado da queda da média – 1,89 mg/dL.

Foi realizada a caracterização dos desfechos apresentados em nossa população, evidenciando complicações ocorridas, apresentada na Tabela 2. Dentro o grupo que teve o óbito como desfecho, temos que a principal causa de óbito em nosso estudo foi a sepse, correspondendo a 54,5% dos óbitos e que principal indicação cirúrgica desses pacientes foi o Colangiocarcinoma (54,5%). Desses pacientes, 7 apresentaram sangramento intra-operatório (63%) e 5 apresentaram sangramento em algum período do pós-operatório (45,4%).

Desfechos	n	%
Óbitos	11	22
Altas	39	78
Ocorrência de fístulas biliares	7	14
Sangramento pós-operatório	8	16
Eventos tromboembólicos	4	8
Sepse	10	20

Tabela 3 – Desfechos

No grupo que evoluiu a óbito, todos haviam apresentado já no primeiro pós-operatório alargamento do RNI, com média de 1,632 (DP: 0,321). A presença de sangramento intraoperatório foi um fator associado à piores desfechos em nosso grupo, com 17 vezes mais chance de apresentar óbito como desfecho final (OR: 17,44 ; p= 0,0004). Pacientes submetidos à hepatectomia por colangiocarcinoma apresentavam 5,49 vezes mais chances evoluir para óbito no pós-operatório (p = 0,0233).

As alterações de coagulação são complicações bem conhecidas e descritas na literatura, e os dados encontrados na população submetida às hepatectomias nesse estudo compatíveis com a da literatura(6,10–12). Em nossa revisão de literatura, a parcela de pacientes que apresenta tão distúrbio que varia de 47-62% dos pacientes.

Poon et al. 2004 e Mullen et al. 2007 em seus estudos retrospectivos com pacientes submetidos à ressecção hepática, apresentaram associação entre a presença de sangramento intraoperatório e a necessidade de transfusão sanguínea com aumento da mortalidade dessa população. De forma semelhante, os dados apresentados em nossa avaliação, apresentaram correlação significativa a presença de sangramento perioperatório aumentado e a necessidade de uso de hemoderivados em tempo cirúrgico com o desfecho de morte.

CONCLUSÕES:

A presença de sangramento intraoperatório, distúrbios de coagulação pré e pós operatório e hepatectomia devido colangiocarcinoma hilar estão associados a desfechos negativos no pós-operatório, sendo associados a elevada morbimortalidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. Vol. 19, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2013. p. 7983–91.
2. Cross AJ, Connor SJ. Hemostasis and Thrombosis in Major Liver Resection. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Jan 15;41(1):99–107.
3. Meijer C, Wiezer MJ, Hack EC, Boelens PG, Wedel NI, Meijer S, et al. COAGULOPATHY FOLLOWING MAJOR LIVER RESECTION: THE EFFECT OF rBPI21 AND THE ROLE OF DECREASED SYNTHESIS OF REGULATING PROTEINS BY THE LIVER. *Shock.* 2001 Apr;15(4):261–71.
4. Ishii M, Mizuguchi T, Harada K, Ota S, Meguro M, Ueki T, et al. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. Vol. 6, World Journal of Hepatology. Baishideng Publishing Group Co; 2014. p. 745–51.
5. Chan A, Kow A, Hibi T, Di Benedetto F, Serrablo A. Liver resection in Cirrhotic liver: Are there any limits? Vol. 82, *International Journal of Surgery.* Elsevier Ltd; 2020. p. 109–14.
6. Mallett S V., Sugavanam A, Krzanicki DA, Patel S, Broomhead RH, Davidson BR, et al. Alterations in coagulation following major liver resection. *Anaesthesia.* 2016 Jun 1;71(6):657–68.
7. Reddy SK, Turley RS, Barbas AS, Steel JL, Tsung A, Marsh JW, et al. Post-Operative Pharmacologic Thromboprophylaxis after Major Hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2011 Sep;15(9):1602–10.
8. Ramspoth T, Roehl AB, Macko S, Heidenhain C, Junge K, Binnebösel M, et al. Risk factors for coagulopathy after liver resection. *J Clin Anesth.* 2014 Dec 1;26(8):654–62.
9. Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Miyachi M, et al. Disseminated intravascular coagulation after liver resection: Retrospective study in patients with biliary tract carcinoma. 1995.
10. Shontz R, Karuparth V, Temple R, Brennan TJ. Prevalence and risk factors predisposing to coagulopathy in patients receiving epidural analgesia for hepatic surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 Jul;34(4):308–11.
11. Jacquenod P, Wallon G, Gazon M, Darnis B, Pradat P, Virlogeux V, et al. Incidence and risk factors of coagulation profile derangement after liver surgery: Implications for the use of epidural analgesia - A retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2018 Apr 1;126(4):1142–7.
12. Yuan FS, Ng SY, Ho KY, Lee SY, Chung AY, Poopalalingam R. Abnormal coagulation profile after hepatic resection: The effect of chronic hepatic disease and implications for epidural analgesia. *J Clin Anesth.* 2012 Aug;24(5):398–403.
13. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: Analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. In: *Annals of Surgery.* 2004. p. 698–710.
14. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic Insufficiency and Mortality in 1,059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):854–62.