

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA
NÍVEL: MESTRADO**

Wagner Luis Nedel

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE TAFI NO PERIOPERATÓRIO DE
TRANSPLANTE HEPÁTICO: ESTUDO PILOTO**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2014**

Wagner Luis Nedel

Avaliação dos níveis de TAFI no perioperatório de transplante hepático: estudo piloto

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina da Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre,
como requisito parcial para a obtenção
do título de Mestre em Hepatologia.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro
Comarú Pasqualotto

Co-orientador: Dr. Edison Moraes
Rodrigues Filho

**Porto Alegre
2014**

Catálogo na Publicação

Nedel, Wagner Luis

Avaliação dos níveis de TAFI no perioperatório de transplante hepático: estudo piloto / Wagner Luis Nedel.
-- 2014.

59 f. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2014.

Orientador(a): Prof. Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto ; coorientador(a): Dr. Edison Moraes Rodrigues Filho.

1. TAFI. 2. Transplante Hepático. 3. Fibrinólise. 4. Disfunção precoce do enxerto. 5. Cirrose. I. Título.

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

Digo: o real não está na saída

Nem na chegada:

Ele se dispõe para a gente é no meio da travessia

Guimarães Rosa

Agradecimentos

Ao meu orientador, Alessandro Pasqualotto, pela confiança em apostar num caminho até então desconhecido.

Ao meu co-orientador, Edison Moraes Rodrigues Filho, exemplo de médico e de intensivista, por apontar mais de uma vez o rumo a ser seguido.

A minha amada, Caroline, por sempre me apoiar na hora necessária e por ser o meu esteio nos momentos de maior dificuldade. Que estejamos juntos para os novos desafios por muitos e muitos anos.

Aos meus pais, por terem me ensinado a importância do estudo e da dedicação a tudo o que se faça.

Aos meus colegas da Santa Casa e do Conceição, em especial a Patricia, Rafael, Jihad, Taiani e Rodrigo, pelo auxílio inestimável e pelo suporte nos meus momentos de ausência.

Ao grupo de enfermagem do Hospital Dom Vicente Scherer, sem o qual este projeto não teria sido concluído.

Ao Grupo de Transplante Hepático, por abrir suas portas para a construção do conhecimento, com o desejo de novas parcerias num futuro próximo.

A todos o meu muito obrigado

RESUMO

Introdução: *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor* (TAFI), um fator de coagulação de produção hepática, é associado com um aumento na atividade fibrinolítica assim como uma maior mortalidade nos pacientes portadores de doença hepática terminal, em decorrência da diminuição dos seus níveis séricos nesta população. Tal fato pode estar relacionado tanto à função sintética anormal quanto ao risco aumentado de sangramento nestes pacientes. Seu papel no transplante hepático (TxH), entretanto, não é estabelecido. O principal objetivo deste estudo é avaliar o comportamento fisiológico do TAFI no pré e no pós-operatório de TxH. Metodologia: incluímos 21 pacientes em cuidados perioperatórios de TxH, com aferições dos níveis séricos de TAFI em três momentos: no pré-operatório (TAFI pré), no pós-operatório imediato (TAFI PO) e em 24h de pós-operatório (TAFI 24h). Resultados: os níveis de TAFI pré apresentaram uma forte correlação negativa com os valores pré-operatórios de *Model of End-stage Liver Disease* (MELD) ($r=-0,723$; $p=0,01$). Houve um aumento marcado nos níveis de TAFI 24h em comparação aos dois momentos anteriores ($p=0,007$ comparado com TAFI pré e $p=0,0001$ comparado a TAFI PO). Dois pacientes desenvolveram disfunção precoce do enxerto, estes apresentaram níveis de TAFI 24h menores do que aqueles que não tiveram esta complicação ($3,0\pm 0,19$ versus $1,55\pm 0,31$; $p=0,0001$). Três pacientes evoluíram a óbito, os quais apresentaram níveis menores de TAFI pré ($1,26\pm 0,15$ versus $2,53\pm 0,53$; $p=0,001$) e de TAFI PO ($1,2\pm 0,15$ versus $2,4\pm 0,42$; $p=0,001$) em comparação aos sobreviventes. Houve uma associação entre TAFI pré com sangramento perioperatório na análise univariada, mas ela não se confirmou após ajustamento da análise para modelo de regressão linear, também, não houve associação entre valores de TAFI pré ou TAFI PO com transfusão ou não nas primeiras 24h pós transplante ($p=0,43$ e $p=0,23$, respectivamente). Conclusões – a avaliação dos níveis de TAFI, tanto no pré quanto no pós-operatório,

apresenta um papel potencial na predição de efeitos adversos maiores no TxH.

Palavras-chave: TAFI, transplante hepático, fibrinólise, disfunção precoce do enxerto

ABSTRACT

Introduction: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI), a liver-produced coagulation factor, is associated with increased fibrinolytic activity as well as higher mortality in end-stage liver disease patients due to your decreased levels in this population. It should be related with an abnormal synthetic function as with increased bleeding risk in these patients. Your role in perioperative care of orthotopic liver transplantation (OLT), however, is not established. The main objective of this study is evaluating the physiologic role of TAFI in preoperative and postoperative OLT. Methods: 21 patients in perioperative care of OLT were included, which measurements of serum levels of TAFI in three stages: the pre-operative liver transplantation (TAFI pre), immediate postoperative (TAFI PO) and 24h postoperatively (TAFI 24h). Results: TAFI pre levels showed a strong negative correlation with Model of End-stage Liver Disease (MELD) values ($r=-0.723$; $p=0.01$), and there was a marked increase in 24h POI compared with the two another moments ($p=0.007$ compared with TAFI pre and $p=0.0001$ compared with TAFI PO). Two patients developed early allograft dysfunction, these had lower TAFI 24h levels than who did not developed this complication (3.0 ± 0.19 versus 1.55 ± 0.31 ; $p=0.0001$). Three patients progressed to death, which showed lower levels of TAFI pre (1.26 ± 0.15 versus 2.53 ± 0.53 ; $p=0.001$) and TAFI PO (1.2 ± 0.15 versus 2.4 ± 0.42 ; $p=0.001$). There was an association between TAFI pre with perioperative bleeding, but no correlation was found after analysis adjusted linear regression model, and no relationship was founded in TAFI pre or TAFI PO between patients that were transfused or not in the first 24hPO ($p=0.43$ and $p=0.23$, respectively). Conclusions: TAFI measurement, both pre and postoperative, should have a potential role in prediction of major adverse events in OLT.

Keywords: TAFI, liver transplantation, fibrinolysis, early allograft dysfunction

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Introdução e Revisão da Literatura

Tabela 1 Evolução anual dos transplantes de fígado no Brasil conforme tipo de doador

Figura 1 Cascata da coagulação

Tabela 2 Diagnóstico laboratorial da fibrinólise

Figura 2 Integração entre a cascata da coagulação e a cascata fibrinolítica

Tabela 3 Alterações hemostáticas associadas com a insuficiência hepática

Artigo

Tabela 1 Características de base dos pacientes

Figura 1 Comparação dos níveis de TAFI entre sobreviventes e não-sobreviventes em três diferentes momentos: TAFI pré-operatório, pós operatório imediato, e 24h pós-operatório

Figura 2 Correlação entre escore MELD e concentrações de TAFI pré-transplante

Tabela 2 Fatores de risco preditores de sangramento perioperatório por análise de regressão

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CBP	Cirrose Biliar Primária
CEP	Colangite Esclerosante Primária
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
DM	Diabetes Mellitus
EPS	Encefalopatia Portossistêmica
FIXa-FVIII	Complexo Fator IX ativado – Fator VIII
FT	Fator Tecidual
FT-FVIIa	Complexo Fator Tecidual – Fator VIII ativado
FVIIa	Fator VII ativado
FvW	Fator de von Willebrand
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRA	Insuficiência Renal Aguda
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activatator Inhibitors- 1</i>
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
PDF	Produtos de Degradação da Fibrina
PO	Pós-operatório
SHP	Síndrome Hepatopulmonar
SHR	Síndrome Hepatorrenal
TAFI	<i>Thrombin Activatable Fibrinolysis</i>

	<i>Inhibitor</i>
TAFIa	Níveis de <i>Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor</i> ativado
TAFI 24h	Níveis de <i>Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor</i> 24 horas pós-operatório
TAFI pre	Níveis de <i>Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor</i> pré-operatório
TAFI PO	Níveis de <i>Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor</i> pós-operatório imediato
TFPI	<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
TIF	Tempo de Isquemia Fria
TIQ	Tempo de Isquemia Quente
TP	Tempo de Protrombina
t-PA	<i>Tissue-type Plasminogen Activator</i>
TT	Tempo de Trombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
u-PA	<i>Urokinase-type Plasminogen Activator</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica
p	Coefficiente de correlação de Spearman
µg/mL	Microgramas por mililitro

SUMÁRIO

Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de Tabelas e Figuras	vii
Lista de Abreviaturas e Símbolos	viii
1 INTRODUÇÃO	1
1 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Fisiologia da Coagulação – uma visão geral	4
2.2 Distúrbios da coagulação na cirrose hepática	8
2.3 TAFI e cirrose	11
2.4 Coagulopatia e transplante hepático	12
2.5 Avaliação metabólica e disfunção precoce do enxerto no transplante hepático	13
3 JUSTIFICATIVA	16
4 OBJETIVOS	17
4.1 Objetivo geral	17
4.2 Objetivos específicos	17
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
6 ARTIGO NA VERSÃO EM PORTUGUÊS	23
6.1 Resumo	24
6.2 Introdução	25
6.3 Pacientes e Métodos	26
6.4 Análise Estatística	26
6.5 Resultados	27

6.6 Discussão	29
6.7 Referências bibliográficas	30
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	37
8 ANEXOS	38
8.1 Anexo 1: Principais características clínicas dos pacientes incluídos no estudo	38
8.2 Anexo 2: Protocolo de Coleta de Dados	41
8.3 Anexo 3: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	44

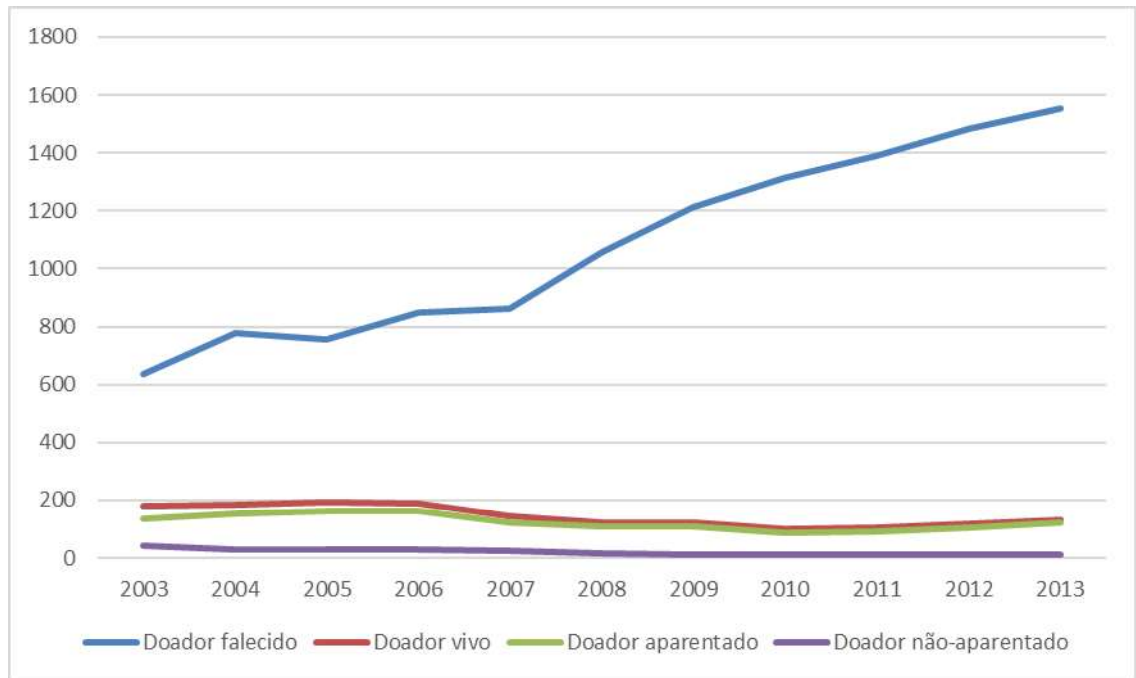
1. INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TxH) transformou-se, nas últimas décadas, de um procedimento experimental em um tratamento curativo para uma série de patologias que levam à doença hepática em estágio terminal (1). A história dos transplantes de órgãos sólidos vasculares teve início com os trabalhos de Carrel e Ullmann em 1902, e Welch, em 1955, descreveu o transplante de fígado heterotópico em cães, iniciando uma importante linha de pesquisa. Já o transplante ortotópico de fígado, intervenção mais aceita atualmente, no qual o órgão nativo é removido e é enxertado o órgão do doador no mesmo sítio anatômico do original, teve seu início com Starzl em 1963 na Universidade do Colorado (Estados Unidos) (1,2). Houve aprimoramento da técnica nos anos posteriores, acarretando numa melhora da sobrevida da ordem de 30% em um ano, na década de 1970, para aproximadamente 90% no primeiro ano, atualmente. Estas melhoras tiveram seu impulso em meados da década de 1980, momento no qual houve um refinamento na técnica operatória, e também na procura, seleção e preservação do órgão a ser enxertado, na seleção dos pacientes candidatos à cirurgia e, especialmente, no aprimoramento dos fármacos imunossupressores. Destaca-se o surgimento da ciclosporina, o qual acarretou em um aumento na realização do TxH (3). Ao longo do tempo, surgiram novos grupos de expressão realizando-o em toda a Europa Central e Ocidental, na Ásia, nos EUA, na Argentina e no Brasil. Atualmente o transplante é um tratamento eficaz das hepatopatias crônicas, apresentando uma sobrevida global em 3 anos de pós-operatório ao redor de 80%. Tem indicação nos casos terminais, principalmente na cirrose secundária à hepatite crônica pelo vírus C, associada ou não ao etilismo, mas com uma tendência global à queda na indicação por cirrose secundária à hepatite crônica pelo vírus B (3,4). A indicação do TxH tem por objetivo prolongar a vida do paciente, proporcionando-lhe satisfatória qualidade de vida.

Detecta-se um aumento constante no número absoluto de transplantes no Brasil, como podemos evidenciar a partir da Tabela 1, ocasionando num desbalanço entre demanda por órgãos e oferta dos mesmos. Para tal, diversas medidas têm sido empregadas, como o emprego de órgãos de doador pós parada cardíaca e o emprego de órgãos com indicação expandida. Em âmbito local, o Grupo de

Transplante Hepático de Adultos do Hospital Dom Vicente Scherer da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre iniciou os seus trabalhos no ano de 1991(1), já tendo realizado mais de mil transplantes hepáticos, com uma média anual entre 50 e 60 procedimentos.

Tabela 1. Evolução anual dos transplantes de fígado no Brasil conforme tipo de doador



Adaptado de (5)

Dentre as principais complicações em decorrência do TxH, especialmente com o emprego de órgãos oriundos de doadores expandidos, destacam-se os distúrbios de coagulação, os quais podem ser secundários às comorbidades decorrentes da cirrose hepática, pelo procedimento cirúrgico em si ou pela disfunção precoce do enxerto, intrinsecamente relacionada ao prognóstico do paciente em especial no que se refere à perda do órgão transplantado (6).

A molécula TAFI, também conhecida como procarboxipeptidase B ou U, é uma proteína de síntese hepática descoberta há aproximadamente 20 anos que age como inibidor e potente modulador da fibrinólise (7). Em virtude da sua produção hepática, seus níveis séricos estão diminuídos nos cirróticos, relacionados também a exacerbação da atividade fibrinolítica nesta população. Entretanto, não há uma avaliação adequada do comportamento dessa molécula durante o período

perioperatório do TxH, tampouco uma correlação entre os seus níveis séricos durante diferentes estádios do procedimento e a presença de complicações hemorrágicas ou trombóticas, como também com a função do enxerto, tendo tais correlações potencial relevância no manejo destes pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

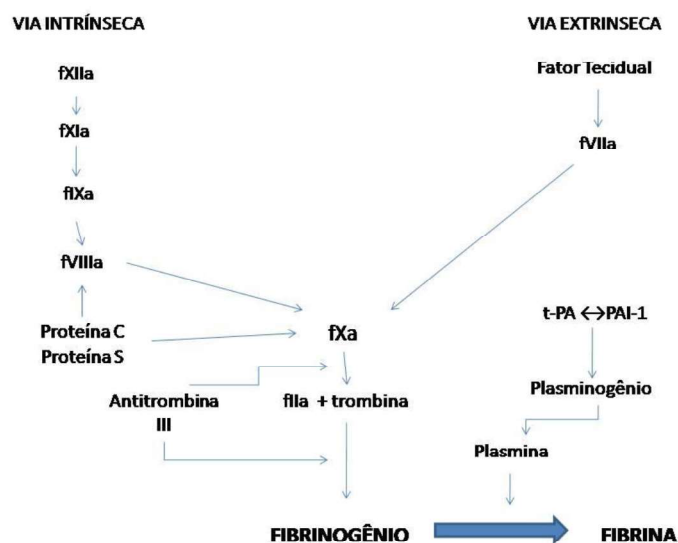
2.1 FISIOLOGIA DA COAGULAÇÃO – UMA VISÃO GERAL

A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, a qual, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel. Nas últimas décadas grandes progressos ocorreram com relação à compreensão da fisiologia deste sistema e dos seus mecanismos reguladores (8). A esquematização tradicional divide a coagulação numa via extrínseca, composta por hemocomponentes, e numa via intrínseca, iniciada por componentes do intravascular, os quais convergem a uma via comum na ativação do fator X. Na via extrínseca, o fator VII plasmático (na presença do seu cofator – o fator tecidual) ativa diretamente o fator X. Na via intrínseca, há a ativação do fator XII através de contato com a parede sanguínea, ativando-se assim o fator XI que, por sua vez, ativa o fator IX. O fator IXa (ativado), na presença do fator VIII, ativa o fator X da coagulação que, por sua vez, desencadeia a geração da trombina e, conseqüentemente, a geração da fibrina. Tal separação da cascata, em via intrínseca e extrínseca, é falha por não ocorrer desta maneira *in vivo*, onde há uma sobreposição entre as diferentes interações dos fatores de coagulação. Atualmente, aceita-se que os mecanismos fisiologicamente relevantes poderiam ser agrupados entre os fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X), associados aos cofatores (V e VIII) e as superfícies de membrana contendo fosfolípídeos, em especial os tecidos vasculares lesados, as células inflamatórias e as plaquetas ativadas (8).

Após o evento desencadeante (resposta inflamatória ao agente de injúria ou lesão vascular), o início da anticoagulação se dá através da expressão do Fator Tecidual (FT), com sua conseqüente exposição ao espaço intravascular. Após a exposição do FT expresso nas membranas celulares, há a formação do complexo FT-FVIIa, tendo como substratos principais o fator IX e o fator X, resultado, após clivagem, na formação do fator IXa e fator Xa, respectivamente, e com a posterior formação de trombina e fibrina. Uma vez formada a trombina esta ativa o fator V (gerando o fator Va) e o fator VIII (gerando o fator VIIIa) – sendo reações fundamentais para a geração do complexo FIXa – FVIIIa, o qual converte o fator X

em fator Xa (figura central na regulação da cascata de coagulação) e do complexo protrombinase (fator Va – fator Xa), que converte a protrombina em trombina. A trombina, por sua vez, com suas atividades procoagulantes, converte o fibrinogênio em fibrina, promovendo a ativação plaquetária e também a do fator XIII da coagulação que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina (8). Um modelo da cascata de coagulação, com a formação do coágulo de fibrina, é esquematizado na Figura 1.

Figura 1. Cascata da coagulação



Adaptado de (7).

Os exames laboratoriais tradicionalmente empregados na avaliação da cascata de coagulação analisam diferentes vias, a saber:

- Tempo de Protrombina (TP): o TP é altamente sensível aos fatores V e os vitamina K dependentes (II, VII, IX e X); aumentando com o uso de anticoagulantes orais, na deficiência de vitamina K por desnutrição ou obstrução da árvore biliar, na coagulação intravascular disseminada (CIVD) e na disfunção hepática. O TP eventualmente pode elevar na administração de altas doses de heparina, por inibição do fator II.

- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA): o TTPA apresenta sensibilidade para a maioria dos fatores de coagulação, excetuando-se o fator VIII,

com um aumento exponencial dos seus níveis na presença de deficiência de múltiplos fatores. É prolongado com o uso de heparina não fracionada, sendo estratégia de importância no seu emprego terapêutico. O TTPA eleva-se também nas coagulopatias generalizadas, pela deficiência de fatores ou pela presença de anticoagulantes circulantes; porém, na primeira condição, espera-se encontrar uma elevação concomitante nos níveis deste exame como também do TP.

- Tempo de Trombina (TT): o TT mede a conversão de fibrinogênio em fibrina induzida pela trombina, na fase final da cascata de coagulação (a via fibrinolítica), não sendo afetado por coagulopatias graves que comprometam a fase inicial da coagulação. É muito sensível à redução dos níveis de fibrinogênio, à presença de heparina, e à inibição da coagulação pelos produtos de degradação da fibrina (PDF), na CIVD. O TT pode ser utilizado, assim como os níveis de fibrinogênio, PDF e d-dímeros, na monitorização de trombólise terapêutica e na avaliação diagnóstica da CIVD.

O mecanismo da coagulação sanguínea, em condições fisiológicas, não se perpetua ininterruptamente, sob o risco de produção excessiva de fibrina e oclusão vascular (8). Esta atividade é regulada por proteínas inibitórias agindo de maneira integrada, dentre as quais se destacam o *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI), a proteína C, a proteína S e a antitrombina. O TFPI, proteína produzida pelo endotélio vascular, inibe a formação do fator Xa estimulada pelo complexo FT –FVIIa; a proteína C inibe a coagulação clivando e inativando os fatores Va e VIIIa, sendo esta reação potencializada pela proteína S, a qual age como um cofator no processo. Já a antitrombina é o inibidor primário da trombina, exercendo efeito inibitório sobre diversas outras enzimas da coagulação, incluindo os fatores IXa, Xa e XIa, também acelerando a dissociação do complexo FVIIa – FT. Em condições fisiológicas, há predomínio dos mecanismos anticoagulantes sobre os procoagulantes, mantendo-se, desta forma, a fluidez do sangue e a preservação da patência vascular.

Outro aspecto importante da cascata de coagulação é o sistema fibrinolítico, responsável pela degradação da fibrina mediada pela plasmina. A plasmina, por sua vez, é uma enzima ativa, gerada através do plasminogênio, a qual tem a função de degradar a fibrina e de ativar metaloproteinases de matriz extracelular. A ativação do sistema fibrinolítico se dá através da ativação primariamente do plasminogênio,

realizada através do *Tissue-type Plasminogen Activator* (t-PA) e do *Urokinase-type Plasminogen Activator* (u-PA). Ao se ligarem no plasminogênio, há a formação da plasmina, enzima metabolicamente ativa; gerando uma fibrinólise altamente específica para fibrina. A inibição do sistema fibrinolítico se dá através da ativação de inibidores específicos, sendo os principais o *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1), exercendo ação diretamente sobre a plasmina; e o TAFI. As alterações no sistema fibrinolítico podem associar-se a um sangramento excessivo como também acarretar numa incidência aumentada dos eventos trombóticos. O diagnóstico laboratorial da fibrinólise é explicitado na Tabela 2.

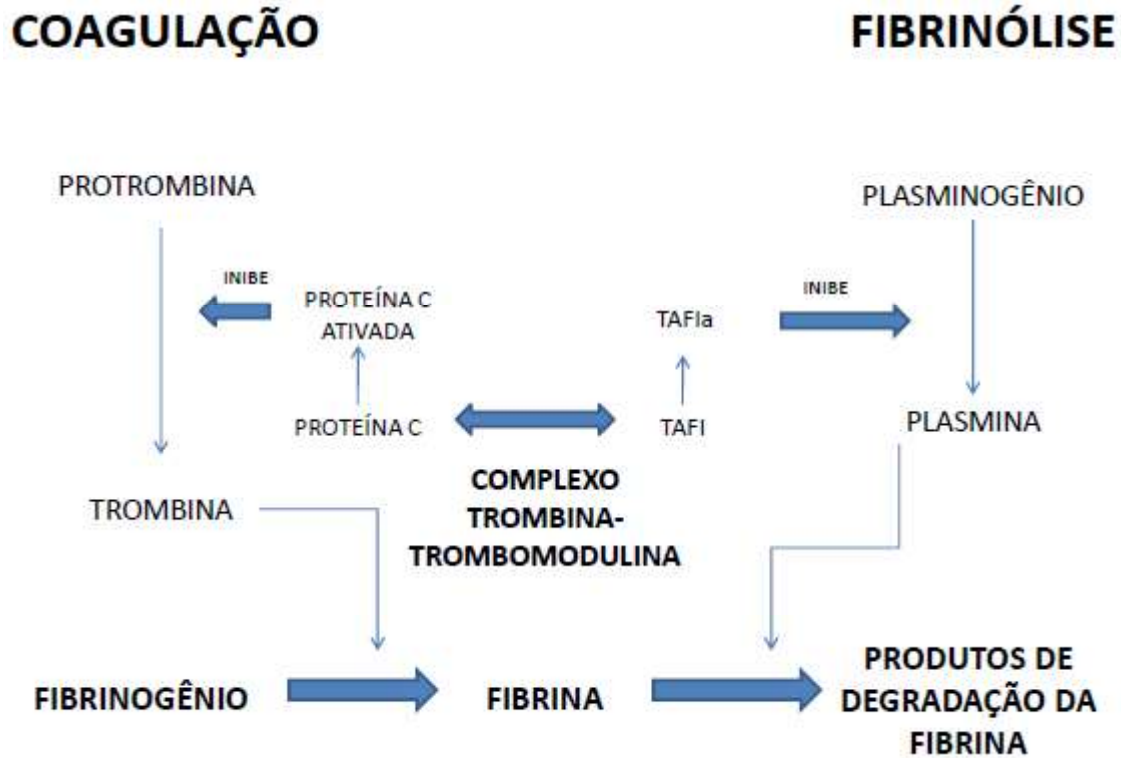
Tabela 2. Diagnóstico laboratorial da fibrinólise

Contagem de plaquetas	Normais
Fibrinogênio	Diminuído
Produtos de degradação da fibrina	Aumentados
D-dímeros	Aumentados
Antitrombina	Normal
Esquizócitos	Ausentes
TP e TTPA	Prolongados
Tempo de lise da euglobina	Diminuído

Adaptado de (8).

O TAFI é um zimogênio plasmático que ocupa um importante papel na hemostasia, funcionando como um potente inibidor da fibrinólise através da sua forma ativada. É ativado pela trombina, tripsina e plasmina e, nesta forma, é capaz de inibir a fibrinólise por remover resíduos de lisina da molécula de fibrina durante o processo de lise do coágulo, suprimindo, assim, as propriedades de cofator da fibrina parcialmente degradada na ativação do plasminogênio. A principal via de ativação do TAFI se dá através da ligação do fator IIa (trombina) à trombosmodulina (ativador do sistema da proteína C), representando, assim, um ponto de conexão entre os sistemas de coagulação e fibrinolítico (7), além de um papel potencial na interface entre estes e a cascata inflamatória, conforme demonstrado através de estudos em animais *in vivo* (9). A interação entre a cascata de coagulação e a via fibrinolítica é exemplificado na Figura 2.

Figura 2. Interação entre a cascata de coagulação e a cascata fibrinolítica



Adaptado de (6).

Diversas condições patológicas de etiologia vascular estão associadas a alterações nos níveis de TAFI, quer como modificações na sua expressão gênica, na relação TAFI e TAFIa, como também nos seus níveis absolutos, tais como doença arterial coronariana (10)(11), infarto agudo do miocárdio (12), acidente vascular encefálico isquêmico (13) e trombose venosa profunda (14)(15). Também há associação entre os níveis séricos de TAFIa e o diagnóstico de coagulopatia em politraumatizados (16). Em transplantados renais, os níveis de TAFI se relacionaram com o grau de fibrinólise e com a progressão de aterosclerose em portadores de hipercolesterolemia (17) como também em portadores de hipertensão arterial sistêmica (18).

2.2 DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO NA CIRROSE HEPÁTICA

O fígado apresenta um papel determinante na hemostasia do paciente em virtude da produção hepática da quase totalidade dos fatores de coagulação, a exceção dos derivados de células endoteliais (fator de von Willebrand - fvW, ativador

do plasminogênio tissular e PAI-1) (19)(20), havendo um delicado equilíbrio entre os fatores anticoagulantes e os protrombóticos, evitando-se uma perda sanguínea excessiva como também uma ativação exacerbada da cascata de coagulação. A insuficiência hepática acarreta numa diminuição tanto dos fatores pró quanto dos anticoagulantes, tornando-se mais complexa a avaliação hemostática destes pacientes (Tabela 3).

Tabela 3. Alterações hemostáticas associadas com a insuficiência hepática

Alterações antitrombóticas	Alterações protrombóticas
Plaquetopenia	Níveis elevados de fator VIII e fvW
Distúrbios de agregação plaquetária	Níveis diminuídos de proteína C, proteína S e antitrombina
Produção diminuída de fatores pró-coagulantes (II, V, VII, IX, X, XI)	Níveis diminuídos de plasminogênio
Distúrbios qualitativos e quantitativos do fibrinogênio	
Níveis diminuídos de α 2-antitripsina e de TAFI	

Adaptado de (19)

Associados a este fato encontramos, como agentes potencializadores dos distúrbios de coagulação, a presença de hipertensão portal e a esplenomegalia secundária - com conseqüente sequestro esplênico - assim como a síntese diminuída de trombopoetina (reguladora da síntese plaquetária na medula). A trombocitopenia é um evento relativamente comum neste subgrupo de pacientes (entre 49 a 64%), sendo muitas vezes concomitante a diminuição na síntese de fibrinogênio em fases avançadas da insuficiência hepática (20). Geralmente, intervenções terapêuticas para tais distúrbios são necessárias apenas na presença de sangramento ou antes de procedimentos invasivos. Evoluindo-se para doença hepática terminal, o TxH acaba tornando-se a única intervenção terapêutica que, a longo prazo, normaliza os distúrbios de coagulação.

Com relação aos efeitos pró-coagulantes presentes na insuficiência hepática (especialmente na crônica), destacam-se as deficiências de antitrombina III e, principalmente, de proteína C e proteína S; moléculas de produção hepatocitária vitamina K – dependentes. Seus níveis séricos diminuem concomitantemente com os dos outros fatores de coagulação, contudo, existe um desbalanço tendendo a hipercoaguabilidade nos pacientes com deficiência genética (principalmente da proteína C), fator este associado a uma maior incidência da Síndrome de Budd-Chiari. Nos pacientes cirróticos, a atividade pró-coagulante tem uma grande relevância em virtude da progressão da doença presente no subgrupo que desenvolve trombose portal ou de veia hepática, presentes em até 70% dos fígados explantados. A trombose de veia porta é uma complicação da cirrose hepática em cerca de 0,6 a 15% dos casos, acarretando piora da função hepática, aumento no volume de ascite e, eventualmente, oclusão do leito venoso mesentérico (19).

Com exceção da tPA e do PAI-1, todas as moléculas participantes da cascata fibrinolítica são produzidas no fígado. Na cirrose hepática encontramos, principalmente, redução nos níveis séricos de plasminogênio, α -2 antitripsina, glicoproteína rica em histidina e TAFI. Junto a este fato observa-se um aumento nos níveis de t-PA secundário a uma depuração inadequada, não compensada pelos níveis séricos do seu inibidor (PAI-1), ocasionando uma exacerbação da cascata fibrinolítica nestes pacientes (19). A hiperfibrinólise está intimamente relacionada com a gravidade da cirrose quando avaliada pelo escore de Child-Pugh, com níveis anormais de fibrinogênio, TP, TTPA, plaquetas e bilirrubina total (21) assim como com a atividade fibrinolítica presente no líquido de ascite; estando intimamente associada com os níveis locais de endotoxinas (22). Laboratorialmente encontram-se níveis aumentados de d-dímeros, produtos de degradação da fibrina e de complexos plasmina- α 2-antiplasmina. Possivelmente, esta cascata esteja estimulada em maior grau apenas durante situações de “estresse” agudo, tais como na presença de infecções, sangramento ou no perioperatório; sem atividade significativa (evidenciada através dos marcadores laboratoriais) nos momentos de estabilidade clínica do paciente. Tais achados não são observados, entretanto, nos pacientes com doença colestática, onde há um estado de hipercoaguabilidade, acarretando em menos fibrinólise durante o TxH e, conseqüentemente, menor necessidade de intervenções terapêuticas para tal.

O diagnóstico diferencial da CIVD com as alterações laboratoriais comumente encontradas no paciente portador de cirrose hepática (tais como alargamento do TP e do TTPA, níveis baixos de fibrinogênio, plaquetopenia e níveis elevados de d-dímeros e de PDF) é impossível de ser realizado, questionando-se, portanto, a presença de tal complicação neste subgrupo de pacientes, ao contrário do que era inferido anteriormente (19). Perante uma impossibilidade de diferenciar entre CIVD e hiperfibrinólise nestes pacientes, propõe-se a adoção do termo “coagulação intravascular acelerada e fibrinólise”, como meio de unificar características semelhantes a ambos os eventos (20).

Exceção feita ao TP, o qual é componente do escore de Child-Pugh e do MELD (através do *International Normalized Ratio* - INR), a determinação dos fatores de coagulação individuais acrescenta muito pouco ao prognóstico dos pacientes portadores de insuficiência hepática aguda ou crônica. Em análise multivariada de fatores prognósticos numa coorte de 165 pacientes cirróticos, apenas o nível sérico de fator VII abaixo de 34% mostrou-se preditor de sobrevida (23); já nos pacientes agudos, a presença de fator V menor de 20% (pacientes com menos de 30 anos) ou menor de 30% (pacientes com 30 anos ou mais) apresentou-se como fator preditivo de sobrevida (24).

2.3 TAFI E CIRROSE

Os níveis plasmáticos de TAFI na cirrose estão diminuídos, essencialmente, por uma redução na sua síntese em decorrência da insuficiência hepática (25), chegando até mesmo a níveis indetectáveis em estágios mais avançados da doença; sem se associar a marcadores de CIVD ou de fibrinólise. Em um estudo de caso-controle constituído por 43 pares de pacientes (26), o antígeno de TAFI e seus níveis de atividade estavam marcadamente reduzidos nos pacientes cirróticos ($p < 0,0001$), em nível mais acentuado conforme a gravidade do paciente (avaliada pelo escore de Child-Pugh), estando estes níveis intimamente associados (e mais acentuado quanto maior a gravidade do paciente) a uma atividade fibrinolítica mais intensa, quando avaliada pelo teste de tempo de lise do coágulo. Entretanto, num estudo prévio composto por 64 pacientes, Lisman et al. não encontraram um aumento da atividade fibrinolítica destes pacientes, a despeito da redução nos níveis de TAFI em cirróticos comparados com grupo controle e também de maneira

progressiva conforme a gravidade da doença (27). Num estudo mais recente, composto por 65 pacientes portadores de cirrose hepática, Gresele et al. encontraram uma redução estatisticamente significativa nos níveis de TAFI e no tempo de fibrinólise em comparação aos controles ($p < 0,001$), estando tais achados intimamente relacionados ($p = 0,0002$); corroborando a ideia de associação entre TAFI e fibrinólise exacerbada neste grupo. Entretanto, em análise de regressão, apenas TAFI se mostrou preditor de mortalidade, sugerindo-se como ferramenta útil na análise de pacientes candidados a TxH (28).

2.4 COAGULOPATIA E TRANSPLANTE HEPÁTICO

O transplante ortotópico de fígado é a única expectativa de cura para a doença hepática terminal. Uma melhora nos cuidados cirúrgicos e anestésicos, além da preservação do enxerto, acarretou numa menor incidência, ao longo dos anos, da necessidade de uso de hemoderivados nestes pacientes. Entretanto, o seu emprego está associado a um aumento de mortalidade, disfunção do enxerto e a um risco aumentado de infecções (29)(19). Atualmente a maior parte dos estudos é falha em definir fatores relacionados a sangramento, inclusive laboratoriais (30)(31), com exceção à presença de cirurgia abdominal prévia (32). Mangus et al., em estudo retrospectivo envolvendo 526 pacientes, encontrou, como fatores preditores de um sangramento aumentado no perioperatório, a gravidade da doença hepática quando avaliada pelo escore MELD, as dosagens pré-operatórias de hemoglobina, os níveis séricos pré-operatórios de fibrinogênio e o tempo anestésico (33). As anormalidades hemostáticas durante o perioperatório de TxH são diversas e podem ser divididas conforme a fase do procedimento.

No primeiro estágio operatório, na fase pre-anepática, ocorrem pequenas alterações na cascata de coagulação, relacionadas principalmente à presença de coagulopatia prévia, à doença de base do paciente e à técnica cirúrgica. Conforme a doença de base, as necessidades de transfusão, entretanto, podem variar. Hipercoaguabilidade pode estar presente em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular (CHC) ou em portadores de cirrose colestática – colangite esclerosante primária (CEP) ou cirrose biliar primária (CBP), os quais demonstram uma menor atividade fibrinolítica durante o perioperatório (34).

Durante a fase anepática, não há uma perda sanguínea significativa em decorrência do clampeamento dos grandes vasos. Entretanto, pode ocorrer sangramento nesta fase, em decorrência de alterações hemostáticas características, principalmente a hiperfibrinólise, devido ao aumento nos níveis de t-PA originados das células endoteliais, não sendo depurados adequadamente em decorrência da ausência do fígado (2).

A fase de reperfusão é um momento crucial em virtude das marcadas alterações hemostáticas que podem ocorrer. Em alguns pacientes, minutos após a reperfusão, pode haver um sangramento difuso e incontrolável, secundário, principalmente, à presença da hiperfibrinólise, que recrudescer em até 60 minutos após a reperfusão (2). O emprego de terapia antifibrinolítica, em especial o uso de ácido tranexâmico, reduz as perdas sanguíneas, o tempo de cirurgia e a atividade fibrinolítica durante o perioperatório (19).

2.5 AVALIAÇÃO METABÓLICA E DISFUNÇÃO PRECOCE DO ENXERTO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO

No período perioperatório de TxH uma das questões mais imediatas a se avaliar no paciente é a função metabólica do enxerto, que inicia durante o procedimento cirúrgico, imediatamente após a reperfusão hepática, onde se analisa a coloração e a textura do enxerto, sinais de produção biliar e a estabilização do quadro hemodinâmico. No pós-operatório imediato, realiza-se uma análise multifuncional, com sinais clínicos relevantes (despertar pós anestésico e recuperação do quadro neurológico ao seu nível pré cirúrgico) e com achados laboratoriais (normalização dos exames de coagulação, diminuição dos níveis séricos de lactato, normoglicemia e contagem normal dos níveis séricos de bilirrubina) e pelo débito urinário satisfatório (35). Os níveis de transaminases merecem destaque, pois aumentam nas primeiras 48 – 72h de pós operatório (secundário a injúria de preservação) e diminuem abruptamente em 24 – 48h.

Outros marcadores laboratoriais têm sido empregados com vistas a avaliação metabólica do enxerto no período pós-operatório, como os fatores de coagulação, pois a sua produção é hepática (36). O fator de coagulação mais consagrado neste contexto é o TP, contudo, o mesmo apresenta uma grande limitação com relação a sua menor especificidade (por poder alargar em decorrência da deficiência de

vitamina K). Outro fator de coagulação empregado no nosso meio para avaliação do enxerto é o fator V, cujas alterações se dão num período de tempo mais curto em comparação ao TP, de uso consagrado, entretanto, no manejo e acompanhamento da insuficiência hepática fulminante (37). Recentemente foi avaliado, num estudo composto por 41 pacientes, o uso da atividade da proteína C como um novo marcador de atividade funcional do enxerto pós TxH. Neste trabalho, níveis séricos diminuídos deste fator de coagulação no pré operatório se associaram a valores mais elevados do escore MELD, havendo uma elevação sustentada entre o primeiro e o quinto dia de pós operatório. Nos pacientes com disfunção metabólica (definida como um valor de bilirrubina sérica $>5\text{mg/dL}$ no sétimo PO), houve uma redução estatisticamente significativa nos níveis de atividade da molécula com relação aos que não desenvolveram tal complicação ($47,2 \pm 9,6\%$ versus $75,9 \pm 5,8\%$; $p=0,01$; respectivamente).

A disfunção precoce do enxerto é uma entidade clínica que pode refletir características do doador, do receptor e do transplante, que modificam a sua função inicial (38), definida como sendo a falência do órgão transplantado na sua função na primeira semana de PO. Pode ocorrer em diferentes graus de gravidade, com espectro de doença mais indolente como também com exacerbações mais graves, acarretando em piora marcada do prognóstico e em elevada mortalidade (38). Com vistas a uma maior alocação de órgãos em virtude da crescente lista de espera nos últimos anos, há uma tendência a utilização crescente de órgãos marginais, considerando uma ferramenta importante para o enfrentamento desta questão por aumentar a oferta (39), o emprego destes enxertos, entretanto, aumenta o risco de diminuir a sobrevida do enxerto e do paciente (40). O sistema de alocação pelo escore MELD seleciona para o transplante pacientes marginais, o que favorece a disfunção do enxerto.

A disfunção do enxerto caracteriza-se por uma conjunção de sinais e sintomas associados a alterações laboratoriais, a saber: rebaixamento do sensório, elevações sustentadas nos valores de transaminases, coagulopatia (especialmente alargamento do TP), acidose e produção biliar ineficaz (41). Numa tentativa de validação diagnóstica após o emprego do escore MELD, através de uma coorte constituída por 300 pacientes nos Estados Unidos, Olthoff et al. definiram como critérios para disfunção precoce do enxerto a presença de um ou mais dos seguintes

achados: bilirrubina >10mg/dL no dia 7, INR > 1,6 no dia 7, e ALT ou AST >2000UI/L dentro dos primeiros 7 dias. Nesta população e em estudo posterior, a presença desta complicação associou-se a um aumento na incidência de mortalidade e na perda do enxerto (40)(42), assim como num tempo de internação prolongado na UTI e no hospital (36). Dentre os principais fatores etiológicos, destacam-se os seguintes: necrose hemorrágica maciça, injúria de isquemia-reperusão e trombose de artéria hepática. Em análise multivariada, encontram-se como os principais fatores de risco a idade do doador e o escore MELD na alocação (40). Não existe, até o momento, terapia farmacológica adequada para o seu tratamento; e o emprego de prostaglandina E1 não demonstrou benefício (43). Nos casos mais graves a terapia de escolha é um novo transplante hepático.

3. JUSTIFICATIVA

A busca de novas ferramentas que acrescentem informações prognósticas aos candidatos a TxH é mandatória, em virtude da crescente procura por órgãos e o conseqüente aumento na lista de espera. Assim, consegue-se estratificar melhor os pacientes com maior risco para complicações perioperatórias e, por conseguinte, com maior morbi-mortalidade. O TAFI já demonstrou acrescentar informações relevantes quanto a evolução dos pacientes cirróticos, sendo sugerido, inclusive, que os seus níveis séricos permitam estratificar pacientes com condições de serem submetidos a este procedimento (28). Entretanto, até hoje não há relatos na literatura de avaliação dos seus níveis pré ou pós transplante, tampouco da sua relação com prognóstico desta população.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a variação fisiológica dos níveis de TAFI em três diferentes momentos do TxH: no pré, no PO imediato e em 24h PO.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em uma coorte de pacientes em lista de espera para TxH, avaliados imediatamente antes do procedimento cirúrgico e acompanhados clinicamente no transplante:

1. correlacionar níveis de TAFI pré-operatório com o escore MELD;
2. correlacionar os níveis de TAFI pré e TAFI PO com o volume de sangramento perioperatório;
3. correlacionar os níveis de TAFI pré-operatório, TAFI no PO imediato e TAFI em 24h PO com a mortalidade pós transplante em até seis meses de acompanhamento;
4. correlacionar os níveis de TAFI pré com as diferentes etiologias de cirrose
5. correlacionar os níveis de TAFI pré com a presença ou não de CHC
6. correlacionar os níveis de TAFI com a presença ou não de trombose de veia porta
7. correlacionar os níveis de TAFI com o diagnóstico de disfunção precoce do enxerto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marroni C, Brandão A, Zanotelli ML, Cantisani G. Simpósio sobre Transplantes: Transplante hepático em adultos. Rev AMRIGS. 2003;47(1):29–37.
2. Klein A, Lewis C, Madsen J. Organ Transplantation: A Clinical Guide. 1a. edição. Nova Iorque, EUA: Cambridge University Press; 2011.
3. Silva Jr OC, Sankarankutty AK, Oliveira GR, Pacheco E, Ramalho FS, Dal Sasso K, et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. Acta Cir Bras. 2002;17(Supl 3):83-91.
4. Merion RM. Current status and future of liver transplantation. Semin Liver Dis. 2010;30:411–21.
5. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. 2013 p. 7–8.
6. Salvalaggio PR, Felga GE, Afonso RC, Ferraz-Neto BH. Early allograft dysfunction and liver transplant outcomes: a single center retrospective study. Transplant Proc. 2012;44:2449–51.
7. Colucci M, Semeraro N. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: at the nexus of fibrinolysis and inflammation. Thromb Res. 2012;129:314–9.
8. Franco R. Fisiologia da coagulação. Med Ribeirão Preto. 2001;34:229–37.
9. Leung LLK, Myles T, Nishimura T, Song JJ RW. NIH Public Access. Mol Immunol. 2008;45:4080–3.
10. Tregouet DA, Schnabel R, Alessi MC, Godefroy T, Declerck PJ, Nicaud V, et al. Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. J Thromb Haemost. 2009;7:49–57.

11. De Bruijne ELE, Gils A, Guimarães AHC, Dippel DWJ, Deckers JW, van den Meiracker AH, et al. The role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in arterial thrombosis at a young age: the ATTAC study. *J Thromb Haemost.* 2009;7:919–27.
12. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:867–73.
13. Ladenvall C, Gils A, Jood K, Blomstrand C, Declerck PJ, Jern C. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation peptide shows association with all major subtypes of ischemic stroke and with TAFI gene variation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:955–62.
14. Franco RF, Fagundes MG, Meijers JC, Reitsma PH, Lourenço D, Morelli V, et al. Identification of polymorphisms in the 5'-untranslated region of the TAFI gene: relationship with plasma TAFI levels and risk of venous thrombosis. *Haematologica.* 2001;86:510–7.
15. Libourel EJ, Bank I, Meinardi JR, Baljé -Volkers CP, Hamulyak K, Middeldorp S, et al. Co-segregation of thrombophilic disorders in factor V Leiden carriers; the contributions of factor VIII, factor XI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and lipoprotein(a) to the absolute risk of venous thromboembolism. *Haematologica.* 2002;87:1068–73.
16. Lustenberger T, Relja B, Puttkammer B, Gabazza EC, Geiger E, Takei Y, et al. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) levels are decreased in patients with trauma-induced coagulopathy. *Thromb Res.* 2013 Jan;131(1):e26–30.
17. Malyszko J, Malyszko J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in kidney transplant recipient with dyslipidemia. *Transplant.* 2003;1345:2219–21.

18. Malyszko J, Malyszko JS, Hryszko T, Mysliwiec M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in hypertensive kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38:105–7.
19. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs a-K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7725–36.
20. Dasher K, Trotter JF. Intensive Care Unit Management of Liver-Related Coagulation Disorders. *Crit Care Clin.* 2012;28(3):389–98.
21. 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;96:1581–6.
22. Agarwal S, Joyner KA, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3218–24.
23. Violi F, Ferro D, Basili S, Cimminiello C, Saliola M, Vezza E, et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. *CALC Group. Hepatology.* 1995;22:96–100.
24. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 1995;222:109–19.
25. Van Thiel DH, George M, Fareed J. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease. *Thromb Haemost.* 2001;85:667–70.
26. 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;38:230–7.
27. Lisman T, Leebeek FWG, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JCM, Janssen HL a., et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Deficiency in Cirrhosis Is

- Not Associated With Increased Plasma Fibrinolysis. *Gastroenterology*. 2001;121:131–9.
28. Gresele P, Binetti BM, Branca G, Clerici C, Ascitti S, Morelli A, et al. TAFI deficiency in liver cirrhosis: relation with plasma fibrinolysis and survival. *Thromb Res*. 2008;121:763–8.
 29. Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:1523–5.
 30. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth*. 2001;48:1075–9.
 31. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy J-D, Marleau D, Lapointe R, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation*. 2008;85:956–62.
 32. Palomo Sanchez JC, Jimenez C, Moreno Gonzalez E, Garcia I, Palma F, Loinaz C, et al. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:1026–33.
 33. 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;39:3207–13.
 34. Segal H, Cottam S, Potter D, Hunt BJ. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1997;25:683–8.
 35. Razonable RR, Findlay JY, Riordan AO, Burroughs SG, Ghobrial RM, Agarwal B, et al. Critical Care Issues in Patients After Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17:511–27.

36. Russo FP, Bassanello M, Senzolo M, Cillo U, Burra P. Functional and morphological graft monitoring after liver transplantation. *Clin Chim Acta*. 2001;310:17–23.
37. Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis a J, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996;23:1507–11.
38. Salvalaggio P, Afonso RC, Felga G. Uma proposta para graduar a gravidade de disfunção precoce do enxerto após o transplante de fígado. *Einstein*.2013;11(11):23–31.
39. Fonseca-Neto O, Miranda L, Sabat B, Amorim A, Adeodato A, Melo P, et al. Artigo original The marginal donor: a single-center experience in orthotopic liver transplantation. *Arq Bras Cir Dig*. 2008;21(1):1–5.
40. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. *Liver Transplant*. 2010;943–9.
41. Haydon GH. Graft Dysfunction. *Graft*. 2003;6:120–8.
42. Croome KP, Wall W, Quan D, Vangala S, McAlister V, Marotta P, et al. Evaluation of the updated definition of early allograft dysfunction in donation after brain death and donation after cardiac death liver allografts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11:372–6.
43. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor BR, et al. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation*.1989;48:447–53.

6. ARTIGO

Periódico para submissão: *American Journal of Transplantation*

Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI): um novo marcador prognóstico no transplante hepático

Wagner L. Nedel^{1*}, Edison M. Rodrigues Filho², Alessandro C. Pasqualotto^{1,2}

1. Programa de Pós Graduação em Hepatologia – Universidade Federal de Ciências da Saúde, Porto Alegre, Brasil
2. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

* Correspondências para o autor: Wagner L. Nedel. Av João XXIII, 525, 801E, Porto Alegre/RS, Brasil, 91060-100. Email: wagnernedel@uol.com.br

6.1 Resumo

Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), um fator de coagulação de síntese hepática, está associado ao aumento na atividade fibrinolítica e maior mortalidade em pacientes cirróticos. A proposta do nosso estudo é a de avaliar o papel prognóstico do TAFI no período perioperatório de receptores de transplante hepático ortotópico. Foram incluídos 21 pacientes, com a mensuração dos níveis séricos de TAFI em três diferentes momentos: pré-operatório (TAFI pré), pós operatório imediato (TAFI PO) e em 24h de pós operatório (TAFI 24h). Houve uma elevação significativa nos níveis de TAFI em 24h de pós operatório, quando comparado aos outros dois intervalos (TAFI pré, $p=0,007$; TAFI PO, $p=0,0001$). Disfunção precoce do enxerto ocorreu em 2/21 dos pacientes, ambos demonstrando níveis diminuídos de TAFI 24h, em comparação com aqueles que não desenvolveram esta complicação ($3,0\pm 0,2$ vs $1,5\pm 0,3$; $p=0,0001$). Três pacientes evoluíram ao óbito, todos estes desenvolveram níveis diminuídos de TAFI pré ($1,3\pm 0,1$ vs. $2,5\pm 0,5$; $p=0,001$) e TAFI PO ($1,2\pm 0,1$ vs. $2,4\pm 0,4$; $p=0,001$), em comparação com os sobreviventes. TAFI pré se associou a sangramento perioperatório, entretanto, esta relação não se manteve após ajuste no modelo de regressão linear. Estes achados sugerem que a determinação dos níveis séricos de TAFI – tanto pré quanto no pós-operatório – podem apresentar relevância clínica em pacientes submetidos ao transplante hepático.

Palavras-chave: TAFI, transplante hepático, fibrinólise, disfunção precoce do enxerto

6.2 Introdução

A disfunção primária do enxerto após transplante hepático ortotrópico tem um impacto importante na morbidade e na sobrevida dos pacientes (1), portanto, uma avaliação precoce da função do enxerto no pós-operatório de TxH é de grande importância. O emprego da bilirrubina sérica e do *international normalized ratio* (INR) como marcadores de função precoce do enxerto são limitados em virtude do seu aumento no período pós cirúrgico – refletindo principalmente os níveis pré-operatórios, em detrimento da função do enxerto, atingindo valores normais geralmente apenas após a primeira semana pós-operatória. De modo similar, as variações nos níveis de aminotransferase no período pós operatório precoce refletem principalmente injúria ao enxerto do que a sua função propriamente dita. Em geral, moléculas do sistema de coagulação são consideradas as ferramentas diagnósticas mais importantes na avaliação do enxerto no pós operatório imediato, em virtude da sua produção hepática, refletindo, na sua queda abrupta, o início de uma disfunção metabólica (2).

Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), também denominado de procarboxipeptidase B ou U, é uma proteína de síntese hepática que inibe a fibrinólise através da diminuição da geração de plasmina, num mecanismo de supressão da cascata fibrinolítica. A forma ativa do TAFI (TAFIa), é formada após o contato com o complexo trombina-trombomodulina (3). Os níveis de TAFI encontram-se diminuídos em pacientes cirróticos, com níveis até mesmo indetectáveis em pacientes com insuficiência hepática aguda (4) em decorrência da diminuição da sua síntese (5). Em portadores de cirrose, a hiperfibrinólise é um achado comum, possivelmente relacionado a uma tendência aumentada de sangramento nestes pacientes, numa cascata TAFI-dependente (6). Nestes pacientes, níveis diminuídos de TAFI mostraram-se importantes preditores de mortalidade (7), também relacionados a gravidade da doença, quando avaliada pelo escore de Child-Pugh (6). TAFI, até o presente momento, não foi avaliado em receptores de TxH, sendo assim, estudamos prospectivamente o emprego do TAFI sérico como fator prognóstico no perioperatório de TxH. Os objetivos deste estudo são os de determinar a associação entre os níveis perioperatórios de TAFI com

marcadores de função hepática pós transplante, incluindo: (i) o escore MELD pré-transplante; (ii) disfunção primária do enxerto; e (iii) mortalidade geral em seis meses. Também investigamos a existência de associação entre os níveis de TAFI e o volume de sangramento perioperatório, assim como a necessidade de hemocomponentes.

6.3 Pacientes e Métodos

Foram alocados neste estudo pacientes consecutivos portadores de cirrose hepática de diferentes etiologias admitidos para o procedimento cirúrgico (TxH). O estudo foi conduzido no Hospital Dom Vicente Scherer – um hospital de 80 leitos localizado no Brasil Meridional especializado em transplantes. Excluímos pacientes menores de 18 anos de idade, pacientes submetidos a transplante conjugado rim-fígado ou re-transplantados, pacientes em uso de inibidores da vitamina K, anticoagulantes ou aqueles que tenham recebido transfusão de plasma nos sete dias anteriores ao transplante.

Para a mensuração dos níveis de TAFI coletaram-se amostras sanguíneas em citrato trissódico, pH 7.5, em três diferentes momentos: imediatamente antes do TxH (TAFI pre), imediatamente após o término do procedimento cirúrgico (TAFI PO) e em 24 horas após a cirurgia (TAFI 24h). As concentrações de TAFI (valores normais: 5,8 - 10 μ g/ml) foram determinadas utilizando um kit comercial de ensaio imunoenzimático (ELISA) (*VisuLize* TAFI antigen kit, AffinityBiologicals Inc., Ancaster, Canada). O plasma foi separado através de centrifugação a 2000 g por 15 minutos. As amostras obtidas para determinação do TAFI foram armazenadas a -80°C por um período máximo de oito meses. As amostras foram processadas de acordo com as instruções do fabricante, com os seus valores expressos em valores absolutos (μ g/mL). As características clínicas e os desfechos foram analisados através de revisão de prontuário médico. O diagnóstico de disfunção precoce do enxerto foi definido pela presença de alguma das seguintes alterações: aspartato ou alanina aminotransferase \geq 2000UI por mL nos primeiros sete dias de pós operatório, bilirrubina total \geq 10mg por dL no sétimo dia de pós operatório ou INR \geq 1,6 no sétimo dia de pós operatório. A gravidade da doença hepática foi avaliada através do *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) e do escore de Child Pugh. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (número de protocolo 52518).

6.4 Análise estatística

Os resultados foram apresentados através de média \pm desvio-padrão (dp) ou mediana \pm amplitude interquartil (AIQ), dependendo da distribuição dos dados, avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk. Os níveis de TAFI pré e as principais etiologies da cirrose, assim como a presença ou não de carcinoma hepatocelular ou de trombose de veia porta foram comparados com o teste de Mann Whitney. Os níveis séricos de TAFI e os desfechos (mortalidade em seis meses e disfunção primária do enxerto) foram comparados através do modelo linear generalizado com correção de Bonferroni. TAFI pré e MELD foram analisados através da correlação de Pearson, em decorrência da sua distribuição normal. O teste de Spearman foi empregado para estudar a correlação entre os níveis de TAFI e o volume de sangramento perioperatório, hemoglobina pré-operatória e níveis pré-operatórios de fibrinogênio. Um modelo de regressão linear foi proposto para comparação entre o volume de sangramento perioperatório e ajustado para as seguintes variáveis: idade, sexo, escore MELD, hemoglobina pré-operatória, fibrinogênio pré-operatório, tempo anestésico, TAFI pré e TAFI PO. As análises estatísticas foram realizadas através dos programas SPSS (versão 17.0) e STATA (versão 11.0).

6.5 Resultados

No período entre dezembro de 2012 e junho de 2013, um total de 26 pacientes foram selecionados, sendo dois excluídos por serem submetidos a transplante combinado rim-fígado, enquanto que outros três não consentiram com a sua participação. Todos os 21 pacientes foram submetidos a transplante ortotópico de fígado pela técnica de *piggyback* (tabela 1). O SOFA mediano na chegada à unidade de terapia intensiva (período pós operatório precoce) foi de 9 (± 2), o sangramento perioperatório total foi da ordem de 3940 ml (± 2608 ml), e os tempos de isquemia quente e de isquemia fria foram de 67 min (± 25 min) e 407 min (± 116 min), respectivamente. No período perioperatório, dez pacientes (47,6%) receberam terapia antifibrinolítica (ácido tranexâmico); sendo que seis (28,6%), doze (57,1%), dois (9,5%), sete (33,3%) e dezessete (85%) receberam plaquetas, concentrados de hemácias, concentrado de complexo protrombínico, crioprecipitado e plasma fresco congelado, respectivamente.

Não houve diferença entre os níveis de TAFI pré e as principais etiologias da cirrose: hepatopatia por consumo de álcool (2.3 ± 2.1 versus 2.4 ± 2.3 em não etilistas; $p=0.73$), infecção pelo vírus da hepatite C (2.5 ± 0.5 nos portadores de HCV versus 2.0 ± 1.7 nos pacientes sem HCV; $p=0.12$), infecção pelo vírus da hepatite B (2.4 ± 2.3 versus 2.3 ± 2.3 nos pacientes sem infecção por HBV; $p=0.61$). Pacientes portadores de trombose de veia porta apresentaram níveis de TAFI pré maiores do que aqueles que não desenvolveram tal complicação: 2.8 ± 0.4 versus 2.0 ± 0.6 ($p=0.028$), respectivamente. Pacientes com carcinoma hepatocelular apresentaram níveis de TAFI mais elevados quando comparados com pacientes que não desenvolveram tal complicação: $2,7 \pm 0,5$ versus $2,0 \pm 0,6$ ($p=0,01$), respectivamente.

Embora não tenha havido diferenças entre os níveis de TAFI pré e TAFI PO ($2,3 \pm 0,6$ versus $2,2 \pm 0,5$; $p=0,61$), os níveis de TAFI aumentaram significativamente após 24 horas, quando comparado com os momentos anteriores ($2,9 \pm 0,8$; $p=0,007$ comparado com TAFI pré e $p=0,0001$ comparado com TAFI 24h). A mortalidade geral em seis meses de seguimento foi de 14,3%, estes pacientes apresentaram níveis de TAFI pré menores que os sobreviventes ($1,3 \pm 0,1$ versus $2,5 \pm 0,5$; $p=0,001$, respectivamente) e TAFI PO ($1,2 \pm 0,1$ versus $2,4 \pm 0,4$; $p=0,001$, respectivamente). Não foram observadas diferenças entre estes grupos quanto aos níveis de TAFI 24h ($3,0 \pm 0,9$ nos sobreviventes versus $2,3 \pm 1,0$ nos não-sobreviventes; $p=0,20$) (figura 1).

Os níveis de TAFI apresentaram uma correlação negativa importante com o escore MELD ($r=-0,723$; $p=0,01$) (figura 2). Dois pacientes (9,5%) desenvolveram disfunção precoce do enxerto, estes apresentaram níveis de TAFI 24h menores que aqueles que não desenvolveram tal complicação ($3,0 \pm 0,2$ versus $1,5 \pm 0,3$; $p=0,0001$).

Os níveis de TAFI pré se correlacionaram significativamente com o volume de sangramento perioperatório ($\rho=-0,469$; $p=0,05$), o que também foi encontrado com relação aos níveis pré-operatórios de fibrinogênio ($\rho=-0,603$; $p=0,006$) e de hemoglobina ($\rho=-0,630$; $p=0,003$), mas não os de TAFI PO ($\rho=-0,062$; $p=0,79$). No modelo de regressão linear com controle para variáveis confundidoras os níveis de TAFI pré não foram capazes de prever de modo estatisticamente significativo o

volume de sangramento perioperatório (Tabela 2). Não foram observadas diferenças nos níveis de TAFI pré ou de TAFI PO entre os pacientes que necessitaram ou não de transfusão de hemoderivados nas primeiras 24h após TxH: TAFI pré $2,1 \pm 0,7$ versus $2,4 \pm 0,6$ ($p=0,43$); respectivamente, e TAFI PO $2,0 \pm 0,7$ versus $2,4 \pm 0,5$ ($p=0,23$), respectivamente.

6.6 Discussão

Já se demonstrou anteriormente uma associação importante e negativa entre os níveis de TAFI e o prognóstico de pacientes cirróticos (6)(7), sugerindo-se o emprego desta molécula como uma ferramenta potencialmente útil na seleção de pacientes candidatos a transplante hepático. Nosso estudo piloto traz algumas importantes considerações com relação ao emprego do TAFI no transplante hepático, um assunto ainda não avaliado previamente na literatura. Os seus níveis reduzidos no período pré-operatório correlacionaram-se com a função metabólica na cirrose hepática, o que também é evidenciado pela correlação negativa importante com os níveis de MELD pré-transplante. Já a elevação encontrada nos níveis de TAFI em 24h pós transplante se correlacionam com a função do enxerto pós cirurgia, fato este já evidenciado com outros fatores de coagulação, como a proteína C, também associada com a função metabólica hepática e com o MELD pré-operatório (8). Este teste apresenta um comportamento bastante semelhante ao TAFI, sugerindo-se que a avaliação de outros fatores de coagulação podem ser úteis na avaliação da função hepática no período pós-operatório, não limitada somente a avaliação do tempo de protrombina – um marcador de função do enxerto tardio – permitindo diagnóstico e manejo mais precoce desta complicação.

Outro achado interessante deste estudo foi a associação encontrada entre trombose de veia porta e níveis elevados de TAFI pré. Tal achado vem ao encontro de dados prévios da literatura, nos quais o TAFI se caracteriza como fator de risco para trombose venosa (4)(9)(10). Durante o TxH, encontra-se um estado de hipercoaguabilidade nos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular, com uma diminuição da atividade fibrinolítica no período perioperatório (11). O aumento encontrado nos níveis de TAFI pré nesta população – um inibidor da fibrinólise potente – confirmam estes achados.

Exceção feita ao tempo de protrombina – componente dos escores MELD e Child – os demais fatores de coagulação são preditores pobres de prognóstico em cirróticos (12). Tanto TAFI pré quanto o TAFI PO associaram-se com mortalidade em seis meses, correlacionando-se tanto com a cirrose quanto com a atividade metabólica do enxerto.

Estudos prévios não encontraram fatores de risco para sangramento perioperatório em TxH (13)(14), podendo ser justificado pelas alterações hemostáticas multifatoriais presentes neste procedimento, limitando o papel de um exame laboratorial isolado na predição de sangramento aumentado nesta população. No nosso artigo encontramos apenas uma correlação moderada entre os níveis de TAFI pré e o volume de sangramento, menor do que a encontrada com o fibrinogênio e a dosagem de hemoglobina pré-operatória. No modelo de regressão linear ajustada, entretanto, nenhum destes exames foram capazes de prever o desfecho, embora o número limitado de pacientes incluídos no estudo não permite trazer uma conclusão definitiva.

Este estudo apresenta outras limitações adicionais. Primeiramente, como um estudo piloto, este deve ser considerado apenas um gerador de hipóteses. Em decorrência no número limitado de pacientes incluídos no trabalho, não foi possível determinar a influência dos níveis de TAFI em variáveis importantes como disfunção precoce do enxerto e morte. A presença ou não de TAFI nos hemocomponentes empregados (em especial no plasma fresco congelado e no crioprecipitado) não foi, até o momento, adequadamente estudada, não se podendo, portanto, inferir qual a relevância clínica ou laboratorial na eventual transfusão do mesmo.

Concluindo, neste estudo piloto os níveis de TAFI associaram-se com disfunção precoce do enxerto e mortalidade em seis meses em receptores de transplante hepático. Este é o primeiro estudo a demonstrar um papel prognóstico ao TAFI utilizando-se desfechos clinicamente relevantes no pós-transplante. Estudos prospectivos envolvendo um número maior de indivíduos e permitindo um melhor controle para potenciais fatores de confusão, no entanto, são necessários para melhor definir o acompanhamento de rotina dos seus níveis séricos na prática clínica.

6.7 Referências bibliográficas

1. Russo FP, Bassanello M, Senzolo M, Cillo U, Burra P. Functional and morphological graft monitoring after liver transplantation. *Clin Chim Acta*. 2001;310:17–23.
2. Izumi S, Langley PG, Wendon J, Ellis a J, Pernambuco RB, Hughes RD, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996;23:1507–11.
3. Watanabe R, Wada H, Watanabe Y, Sakakura M, Nakasaki T, Mori Y, et al. Activity and antigen levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2001;104:1–6.
4. Nesheim M. Thrombin and Fibrinolysis. *Chest* 2003;124:S33-S39
5. Lisman T, Leebeek FWG, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JCM, Janssen HL a., et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Deficiency in Cirrhosis Is Not Associated With Increased Plasma Fibrinolysis. *Gastroenterology*. 2001;121:131–9.
6. 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;38:230–7.
7. Gresele P, Binetti BM, Branca G, Clerici C, Ascitti S, Morelli A, et al. TAFI deficiency in liver cirrhosis: relation with plasma fibrinolysis and survival. *Thromb Res*. 2008;121:763–8.
8. Wagener G, Diaz G, Guarrera J V, Minhaz M, Renz JF, Sladen RN. Protein C activity and postoperative metabolic liver function after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44:1336–40.

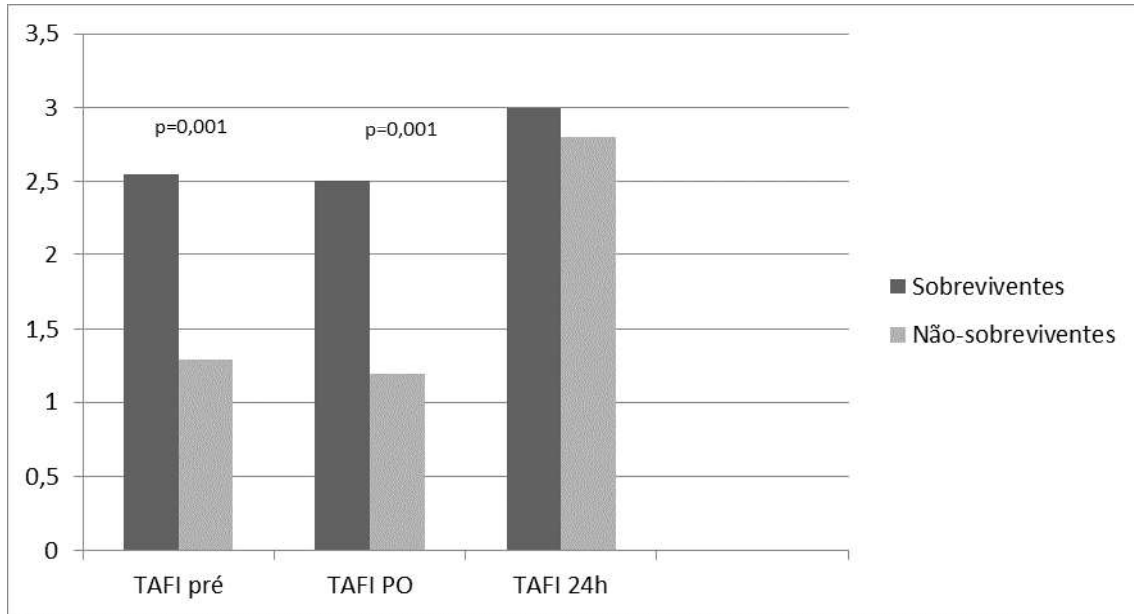
9. Bajzar L. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and an Antifibrinolytic Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2511–8.
10. Foley JH, Kim PY, Mutch NJ, Gils A. Insights into thrombin activatable fibrinolysis inhibitor function and regulation. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Suppl 1:306–15.
11. Segal H, Cottam S, Potter D, Hunt BJ. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1997;25:683–8.
12. Violi F, Ferro D, Basili S, Cimminiello C, Saliola M, Vezza E, et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. CALC Group. *Hepatology.* 1995;22:96–100.
13. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth.* 2001;48:1075–9.
14. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy J-D, Marleau D, Lapointe R, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation.* 2008;85:956–62.

Tabela 1. Características de base dos pacientes

Variável	n (%)
Sexo masculino	17 (80,9)
Idade: média (\pm dp)	57 (9,2)
Idade do doador: média (\pm dp)	49 (16,1)
Escore de CHILD Pugh	
A	8 (38,1)
B	6 (28,6)
C	7 (33,3)
MELD: média (\pm dp)	14 (7,1)
Etiologia da cirrose	
Infecção pelo HCV	13 (61,9)
Infecção pelo HBV	3 (14,3)
Doença hepática alcoólica	14 (66,6)
Colangite esclerosante	1 (4,8)
Cirrose biliar primária	1 (4,8)
Complicações da cirrose	
Síndrome hepatopulmonar	4 (19)
Síndrome hepatorenal	1 (4,8)
Carcinoma hepatocelular	11 (52,4)
Encefalopatia portossistêmica	4 (19)
Peritonite bacteriana espontânea	2 (9,5)
Varizes esofagogástricas	9 (42,9)
Ascite refratária	4 (19,0)
Trombose de veia porta	5 (23,8)

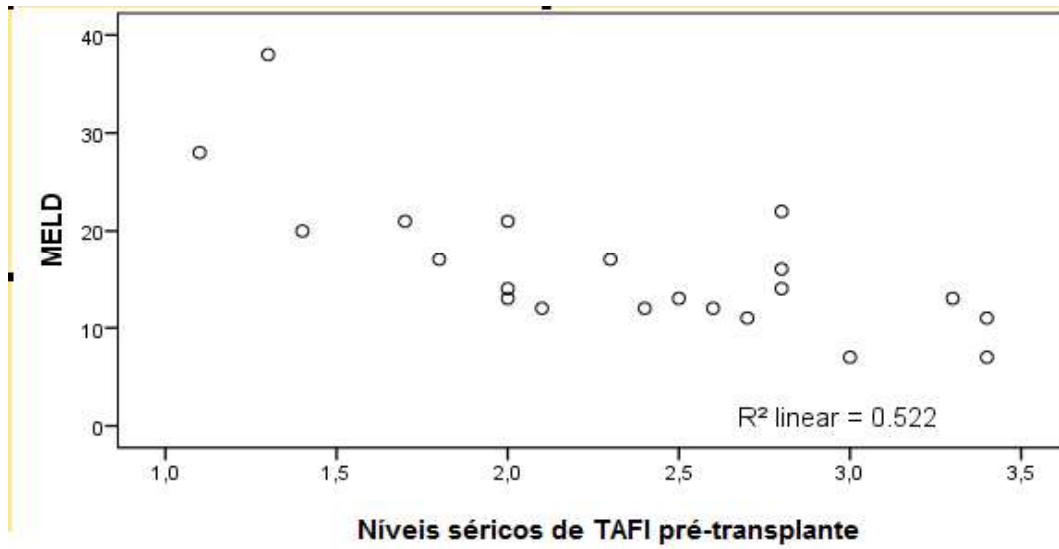
Legenda: HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; MELD, *Model of end-stage liver disease*; NASH, *Non-alcoholic steatohepatitis*; dp, desviopadrão

Figura 1. Comparação dos níveis de TAFI entre sobreviventes e não-sobreviventes ($\mu\text{g/mL}$) em três diferentes momentos: TAFI pré-operatório (TAFI pré), pós operatório imediato (TAFI PO), e 24h pós-operatório (TAFI 24h).



Legenda: TAFI, *Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor*

Figura 2. Correlação entre escore MELD e concentrações de TAFI pré-transplante ($\mu\text{g/mL}$).



Legenda: TAFI, *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*; MELD, *Model of end-Stage Liver Disease*.

Tabela 2. Fatores de risco preditores de sangramento perioperatório por análise de regressão

	Média ± dp	Regressão linear – bruta		Regressão linear – ajustada	
		β (IC95%)	P	β (IC95%)	P ^a
TAFI pré	2,35 ± 0,67	-1697,17 (-3368,66 a -25,67)	0,047	-915,97 (-3505,45 a 1675,50)	0,463
Fibrpré	187,10 ± 113,34	-12,35 (-22,50 a -2,21)	0,020	-4,99 (-17,73 a 7,75)	0,417
Hbpré	12,25 ± 2,31	-684,08 (-1112,98 a -255,18)	0,003	-348,78 (-1009,79 a 312,21)	0,278

Tamanho de amostra = 21 pacientes.

^aControle realizado entre todas as variáveis.

Legenda: TAFI, *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*; Fibr pré, níveis pré-operatórios de fibrinogênio; Hb pré, níveis pré-operatórios de hemoglobina.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A avaliação do prognóstico dos pacientes a serem submetidos ao transplante hepático é de fundamental importância, levando-se em consideração a crescente lista de espera para o procedimento, o uso de órgãos provenientes de doadores marginais assim como a morbimortalidade associada a cirurgia. Neste contexto, torna-se necessário o surgimento de novas ferramentas, clínicas ou laboratoriais, a fim de se estabelecer melhor o prognóstico dos candidatos a transplante bem como dos pacientes sob cuidados pós operatórios.

O emprego do TAFI neste contexto, bem como o de outros fatores de coagulação, é promissor no sentido de responder a questões ainda em aberto no conhecimento médico, como a predição de sangramento no período perioperatório, no risco de disfunção precoce do enxerto bem como no risco de morte a médio ou longo prazo. Entretanto, novos estudos são necessários a fim de que se estabeleça uma relação causal entre estas variáveis.

8. ANEXOS

8.1 Anexo 1. Principais características clínicas dos pacientes incluídos no estudo

Paciente	Complicações da cirrose	Child	MELD	Dados do doador	Complicações pós-operatórias	TI hospitalar e UTI	Óbito
Masc, 37 anos	SHP, varizes	C	38	62 anos, uso de vasopressor, TIF 660min, TIQ 120min	Choque hemorrágico, reintervenção cirúrgica em 48h PO TxH, IRA, VM prolongada, sepse, rejeição celular aguda	Quatro dias (ambos)	Sim
Masc, 53 anos	Varizes, trombose veia porta	B	16	39 anos, esteatose, TIF 600min, TIQ 58min	Sepse	23 dias e 2 dias, respectivamente	Não
Masc, 53 anos	CHC, varizes	A	7	57 anos, esteatose, uso de vasopressor, TIF 360min, TIQ 50min	Não	21 dias e 3 dias, respectivamente	Não
Masc, 47 anos	SHP, ascite refratária	B	21	54 anos, esteatose, uso de vasopressor, TIF 380min, TIQ 85min	IRA, VM prolongada, sepse	47 dias e 11 dias, respectivamente	Não
Masc, 71 anos	SHR, PBE, EPS, Varizes, ascite refratária	C	28	55 anos, uso de vasopressor, TIF 420min, TIQ 50min	IRA, sepse	31 dias (ambos)	Sim
Masc, 49	CHC	A	12	37 anos, esteatose	IRA, sepse, rejeição celular aguda	53 dias e 4 dias, respectivamente	Não
Masc, 45	Varizes	B	12	Uso de vasopressor, TIF 600min, TIQ 68min	VM prolongada, sepse	20 dias e 6 dias, respectivamente	Não
Masc, 57	CHC, SHP, ascite refratária	C	17	29 anos, uso de vasopressor, TIF 395min, TIQ 77min	Sepse	27 dias e 6 dias, respectivamente	Não
Masc, 43 anos		C	21	TIF 385min, TIQ 82min	IRA, sepse, rejeição celular aguda	31 dias e 7 dias, respectivamente	Não
Masc, 58 anos	CHC	A	11	TIF 480min, TIQ 120min	IRA	24 dias e 5 dias, respectivamente	Não

Paciente	Complicações da cirrose	Child	MELD	Dados do doador	Complicações pós-operatórias	TI hospitalar e UTI	Óbito
Fem, 65 anos	EPS, varizes	B	13	TIF 340min, TIQ 31min		18 dias e 8 dias, respectivamente	Não
Masc, 62 anos	CHC, trombose veia porta	A	7	TIQ 120min		16 dias e 5 dias, respectivamente	Não
Masc, 64 anos	CHC, EPS	B	12	44 anos, TIF 480min, TIQ 62min	IRA, VM prolongada, sepse	26 dias e 8 dias, respectivamente	Não
Masc, 60 anos	CHC, varizes, ascite refratária, trombose veia porta	A	13	57 anos, uso de vasopressor, TIF 480min, TIQ 55min	Sepse, rejeição celular aguda	27 dias e 3 dias, respectivamente	Não
Masc, 47 anos	CHC, trombose veia porta	A	11	31 anos, uso de vasopressor, TIF 280min, TIQ 75min	IRA, VM prolongada, sepse	36 dias e 25 dias, respectivamente	Não
Fem, 66 anos		C	22	23 anos, uso de vasopressor, TIF 355min, TIQ 50min	IRA, sepse	16 dias e 5 dias, respectivamente	Não
Masc, 46 anos		C	17	64 anos, uso de vasopressor, TIF 444min, TIQ 56min	Sepse	13 dias e 8 dias, respectivamente	Não
Masc, 63 anos	CHC, varizes, trombose de veia porta	A	13	27 anos, uso de vasopressor, TIF 270min, TIQ 66min	Rejeição celular aguda	17 dias e 9 dias, respectivamente	Não
Fem, 60 anos		C	20	11 anos, uso de vasopressor, TIF 510min, TIQ 67min	IRA, coma, sepse pós operatória, rejeição celular aguda	21 dias e 21 dias, respectivamente	Sim
Masc, 45 anos	CHC, SHP, varizes	A	14	56 anos, uso de vasopressor, TIF 602min, TIQ 100min		18 dias e 4 dias, respectivamente	Não
Masc, 60 anos	CHC, PBE, EPS	B	14	58 anos, uso de vasopressor, TIF 330min, TIQ 50min		16 dias e 3 dias, respectivamente	Não

Legenda: CHC: carcinoma hepatocelular, DM: diabetes mellitus, EPS: encefalopatia portossistêmica, fem: sexo feminino, HAS: hipertensão arterial sistêmica, masc: sexo masculino, PBE: peritonite bacteriana espontânea, IRA: insuficiência renal aguda SHP: síndrome hepatopulmonar, SHR: síndrome hepatorrenal, TIF: tempo de isquemia fria, TIQ: tempo de isquemia quente, VM: ventilação mecânica

8.2 Anexo 2. Protocolo de coleta de dados**INSTRUMENTO DE COLETA – TAFI EM TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS**

NOME:

NÚMERO:

PRONTUÁRIO:

DATA:

Indicação Tx:

Dados do doador / enxerto:

Idade: TIF: Vasopressor: S N Esteatose: S N

Complicações da cirrose1. HCC 2. SHR 3. SHP 4. Varizes
5. Ascite refratária 6. Desnutrição**Comorbidades / etiologia da cirrose**1. HAS 2. DM 3. DPOC 4. IRC 5. NASH
6.HCV 7.HBV8. Álcool 9. Wilson 10. Trombose veia porta
11. Insuf Hepática Aguda 12. Colangiteesclerosante 13. Cirrose biliar primária**PRÉ-OPERATÓRIO**

TAFI:	TP (%):	Plaquetas:	PDF:
Fibrinogênio:	KTTP:	Ht / Hb:	Child / MELD:

PERI-OPERATÓRIOTIF: TIQ: TEMPO CIRÚRGICO: FIBRINÓLISE: COAGULOPATIA
(INR > 1,5 / KTTP > 40 / Plq< 100K): sim () não ()

BH transop:	Perda sanguínea:	Cristalóides:
-------------	------------------	---------------

CHAD:	Plasma:	Crioprecipitado:
Fibrinogênio:	Fator VII:	Colóides tipo e volume:
Antifibrinolítico		

PÓS OPERATORIO

SOFA:

SAPS:

Anticoagulação: () sim () não () profilática: horas pós op _____

Dreno abdominal: () sim () não Drenagem pós op 24h:

Choque: () sim () não Vasopressor pós 24h: () sim () não

Anti-fibrinolíticos: () sim () não

Vitamina K: () sim () não

CHAD: () sim () não () unidades

Plaquetas: () sim () não () unidades

Plasma: () sim () não () unidades

Crioprecipitado: () sim () não () unidades

Fibrinogênio: () sim () não () unidades

Fator VII: () sim () não

Reintervenção cirúrgica em 48h pós op: () sim () não () motivo:

Valores laboratoriais F1 / F2 / F3

Hb	Plaquetas	PDF	TP (%)
KTTP	Fibrinogênio	Fator V	PCR
Tpo Trombina	BT / BD	TGO / TGP	FA / GGT
D-dímeros			

24h Pós operatório: COAGULOPATIA PÓS OP (VIDE CRITÉRIOS ACIMA)? ()

sim () não

Hb / Ht	Plaquetas	PDF	TP (%)
KTTP	Fibrinogênio	Fator V	PCR
Tpo Trombina	BT / BD	TGO / TGP	FA / GGT
PDF			

Alteração no Doppler? () sim () não IR: . Qual:

DESFECHOS PÓS OPERATÓRIOS

IRA: () sim () não

VM >24h pós op: () sim () não tempo: _____h

Coma: () sim () não

Sepse pós operatória 14 dias: () sim () não

Alta da UTI: () sim () não

Alta em 30 dias pós op: () sim () não

Tempo de internação hospitalar: _____ dias

Óbito em até 30 dias: () sim () não

Disfunção primária do enxerto (ALT > 1500 ou TP > 20s na primeira semana): ()
sim () não

Rejeição hiperaguda: () sim () não >>> elevação ALT / coagulopatia /
encefalopatia / insuficiência hepática

Rejeição celular aguda: () sim () não

Rejeição crônica: () sim () não

Esquema de indução:

Esquema de manutenção:

8.3 Anexo 3. Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Dados de identificação

Título do projeto: Avaliação dos níveis de TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) em transplantados hepáticos

Autor do projeto: Wagner Luis Nedel

Instituição a que pertence o pesquisador: Programa de Pós Graduação em Hepatologia Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Telefones para contato: (51) 21113637 e (51) 99547554

Email de contato: wagnernedel@uol.com.br

O Sr (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Avaliação dos níveis de TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) em transplantados hepáticos” de responsabilidade do pesquisador Wagner Luis Nedel.

Este projeto de pesquisa tem a intenção de realizar dosagens em amostras de sangue de uma molécula chamada TAFI, que faz parte do processo de coagulação do organismo. Como este processo de coagulação pode estar alterado nos pacientes submetidos a transplante hepático, o objetivo deste estudo é medir o nível sanguíneo desta molécula e correlacionar este valor com outros dados: risco de sangramento após a cirurgia, tempo de internação em UTI e tempo de internação hospitalar, mortalidade na internação hospitalar e perda de função do fígado transplantado.

Serão coletadas amostras de sangue do paciente submetido ao estudo, juntamente com as coletas de sangue de rotina nos cuidados antes e depois da cirurgia de transplante, para processamento laboratorial e medição dos valores da molécula. Este exame será coletado antes da cirurgia, na chegada à UTI (imediatamente após o final da cirurgia) e em 48h após o final do transplante. Os riscos deste estudo são pequenos, basicamente com relação a coleta do exame,

que será feita juntamente com os exames de rotina de pós operatório de transplante hepático através de punção e coleta de sangue de uma veia do paciente (em geral no braço). Pode acarretar em desconforto a coleta da amostra de sangue, porém esta coleta será feita juntamente com os outros exames de rotina necessários para o cuidado do paciente. Todos os pacientes incluídos nesta pesquisa passarão pelos mesmos procedimentos, não havendo grupo controle ou grupo de pacientes em uso de placebo.

A participação neste estudo vai gerar benefício para os pacientes que farão transplante hepático no futuro, visto que as dosagens desta molécula poderão auxiliar no cuidado clínico deste paciente, predizendo se ele terá ou não um risco maior ou não de falência do fígado transplantado ou até mesmo um risco maior de tempo de internação na UTI ou de hospitalização total ou até mesmo um risco maior de óbito após a cirurgia. Não existem no momento outros métodos alternativos para se realizar esta análise quanto ao sistema de coagulação em pacientes submetidos a transplante de fígado.

Caso o voluntário tenha alguma dúvida sobre os procedimentos, riscos, benefícios ou outros assuntos relacionados com a pesquisa, o paciente ou seus familiares podem entrar em contato com o pesquisador nos telefones ou no email colocados acima. O paciente ou seu (s) responsável (is) tem a liberdade de receber todos os esclarecimentos quanto a pesquisa antes e durante a realização dela.

Os usos das informações fornecidas pelo paciente ou responsável (is) estão submetidas às normas éticas destinadas a pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde. Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa (CEP ISCMPA): **dúvidas contatar pelo telefone (51) 3214 8571.**

Aqueles que fornecerem autorização para a coleta dos exames terão a sua identidade preservada mesmo após a elaboração do relatório final do estudo, e os dados coletados nesta pesquisa serão confidenciais, mantendo sigilo e privacidade com relação aos dados coletados. A participação neste estudo é **voluntária**, e este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos a continuação do tratamento do paciente. A recusa na participação deste estudo também não

resultará em nenhum prejuízo aos cuidados do paciente antes, durante e depois da cirurgia de transplante hepático.

A participação neste estudo não acarretará em nenhuma forma de compensação financeira ou de qualquer outra forma de ressarcimento nem para o paciente, nem para seu (s) responsável (is) legal (is) ou para terceiros referentes a participação neste projeto de pesquisa.

O paciente ou seu(s) responsável (is) legal (is) receberão uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Porto Alegre, _____ de _____ de 2012.

Nome e assinatura do paciente ou do seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

