

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE RECUPERAÇÃO
INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM
PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Marcelo de Abreu Pinto

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Cirúrgicas para obtenção do Título de
Mestre em Medicina: Ciências Cirúrgicas

Orientador: Prof. Dr. Márcio Fernandes Chedid

Porto Alegre, 2020

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE RECUPERAÇÃO
INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM
PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Marcelo de Abreu Pinto

Orientador: Prof. Dr. Márcio Fernandes Chedid

Porto Alegre, 2020

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como Requisito Parcial para a Obtenção do Título de Mestre à Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Rodrigo Vianna

Profa. Dra. Ilka de Fátima Santana Ferreira

Prof. Dr. André Ibrahim David

Prof. Dr. Richard Ricachenevsky Gurski

CIP - Catalogação na Publicação

de Abreu Pinto, Marcelo
AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE
RECUPERAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE NO TRANSPLANTE
HEPÁTICO EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR /
Marcelo de Abreu Pinto. -- 2020.
73 f.
Orientador: Márcio Fernandes Chedid.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Transfusão de sangue autóloga. 2. Carcinoma
hepatocelular. 3. Mortalidade. 4. Neoplasia residual.
5. Transplante hepático. I. Fernandes Chedid, Márcio,
orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Alexandra Rigo e ao meu filho, Francisco Rigo de Abreu, que diariamente me ensinam lições únicas, que não podem ser aprendidas em nenhum grau de formação acadêmica. A todos familiares que me motivaram com suas alegres e constantes presenças e condescenderam com minhas ausências devidas à elaboração deste trabalho. Aos meus amigos de muitos anos, permanentes fontes de inspiração e de motivação.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Alexandra Rigo. pelo suporte, compreensão e auxílio em todas as fases da minha formação profissional.

Aos competentes profissionais, de todas as áreas, da Equipe de Transplantes de Fígado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre cujo cuidado com os pacientes permite que prossiga viva a atividade de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Márcio Fernandes Chedid pelo incentivo e por toda orientação dispensada nos últimos cinco anos de pesquisas conjuntas.

Aos pacientes, razão de ser do profissional de saúde e da pesquisa clínica.

"Qualquer um que parar de aprender é velho, seja aos 20 ou aos 80 anos. Qualquer pessoa que mantém a aprendizagem continua jovem. A coisa mais importante da vida é manter sua mente jovem"

Henry Ford

LISTA DE ABREVIATURAS

CIVD – Coagulação Intravascular Disseminada

CSBS - *Cell Salvaged Blood Syndrome*

DRIS – Dispositivos de Recuperação Intraoperatória de Sangue

FDL – Filtros de Depleção Leucocitária

MELD - Modelo para doença hepática em estágio terminal

PAD – Transfusão Autóloga de Sangue Coletado Pré-operatoriamente

RIS - Recuperação intraoperatória de Sangue

ROTEM – Tromboelastometria Rotacional

RR - Risco Relativo

TRALI – Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão

TxH – Transplante Hepático

VCI - Veia cava inferior

VHC - Virus da Hepatite C

WBA - *Unwashed Whole-blood Autotransfusion*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO.....	9
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1	MANEJO DO SANGRAMENTO INTRAOPERATÓRIO.....	10
2.2	EFEITOS PREJUDICIAIS DAS TRANSFUSÃO ALÓGENA.....	11
2.3	OS DISPOSITIVOS DE RECUPERAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE.....	12
2.4	VANTAGENS DO USO DE DRIS.....	13
2.5	DESVANTAGENS DO USO DE DRIS.....	15
2.6	USO DE DRIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	16
	REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3	OBJETIVO.....	23
4	ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	24
5	ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	51

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, cerca de 16.000 pacientes aguardam por um transplante de fígado (TxH) nos EUA [1]. A falta de órgãos para atender a todos os pacientes e a alta complexidade cirúrgica reforçam a necessidade de aprimoramento técnico constante, visando um aproveitamento racional de uma fonte reduzida de enxertos. No mundo são realizados mais de 32.000 transplantes de fígado anuais [2]. A técnica cirúrgica e os equipamentos utilizados variam entre os centros transplantadores.

O TxH possui um potencial de sangramento intraoperatório bastante variável. Porém, devido à coagulopatia relacionada à doença hepática crônica e ao porte cirúrgico, sangramentos volumosos são frequentes e podem requerer politransfusão sanguínea [3,4]. A transfusão alogênica (transfusão de sangue proveniente de doador de banco de sangue) causa imunossupressão [5] e impacta negativamente no desfecho clínico [3,6]

A utilização de transfusão autóloga é uma estratégia para diminuir a incidência dos efeitos negativos da transfusão alogênica, assim evitando a utilização excessiva do sangue proveniente de doações, um recurso limitado. A transfusão autóloga é realizada com sangue coletado do próprio paciente (podendo o sangue ser coletado no intraoperatório). Porém, como o transplante hepático não possui data pré-definida, exceto nos casos em que é realizado com doador vivo, a coleta prévia de sangue do receptor não é factível, restando a coleta intraoperatória de sangue como estratégia para a transfusão autóloga.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Habka D, Mann D, Landes R, Soto-Gutierrez A. Future Economics of Liver Transplantation: A 20-Year Cost Modeling Forecast and the Prospect of Bioengineering Autologous Liver Grafts. *PLoS One*. 2015;10: e0131764.
2. 2017 Global Report - GODT. In: GODT [Internet]. [cited 16 Apr 2020]. Available: <http://www.transplant-observatory.org/download/2017-activity-data-report/>
3. Kasraian L, Nikeghbalian S, Karimi MH. Blood Product Transfusion in Liver Transplantation and its Impact on Short-term Survival. *Int J Organ Transplant Med*. 2018;9: 105–111.
4. Chidananda Swamy M. Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth*. 2014;58: 647–651.
5. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg*. 1996;82: 187–204.
6. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl*. 2003;9: 1320–1327.

2 REVISÃO DA LITERATURA

(EXTRAÍDO DO DO ARTIGO Pinto MA, Chedid MF et al. Intraoperative cell salvage with autologous transfusion in liver transplantation. World J Gastrointest Surg. 2019 Jan 27;11(1):11-18. doi: 10.4240/wjgs.v11.i1.11. Review. PubMed PMID: 30705735; PubMed Central PMCID: PMC6354069)

2.1 MANEJO DO SANGRAMENTO INTRAOPERATÓRIO

O paciente submetido a TxH apresenta alterações da coagulação devido à doença hepática subjacente [1] o que torna o manejo da perda sanguínea parte fundamental do procedimento. Entre os motivos que podem levar a aumento do sangramento estão a cirrose com deficiências na função hepática, a hipertensão portal com existência de circulação colateral, a trombose de veia porta, cirurgia abdominal prévia e também a esplenomegalia [2].

O manejo do sangramento no TxH inclui medidas como o reconhecimento pré-operatório da anemia, a manutenção de uma pressão venosa central baixa e também medidas farmacológicas [1]. A ressuscitação volêmica com cristalóides e hemoderivados deve ser restrita e não tem por objetivo repor o mesmo volume perdido com sangramento. Um estudo experimental demonstrou que ratos submetidos à hemorragia e transfusão do mesmo volume de sangue tiveram um acréscimo de 20% na pressão portal quando comparados àqueles submetidos à reposição restrita [3,8].

O uso de um ponto de corte de 7,0 g/dl de concentração sérica de hemoglobina ou 8,0 a 9,0 g/dl para pacientes com alto risco de complicações relacionadas à anemia é geralmente indicado. Contudo, não existe uma definição de valores de ponto de corte para a administração de plasma fresco congelado ou plaquetas [4]. A utilização de tromboelastometria rotacional (ROTEM) para definir necessidade de transfusão de fatores de coagulação [1,3,5-6] é superior à utilização de protocolos padrão de transfusão maciça (protocolos estilo 1:1:1 ou 1:1:2 em proporção de plasma, plaquetas e concentrado de hemácias) [3]. Embora o uso do ROTEM tenha sido eficaz em reduzir a necessidade de hemotransfusão, esse não mostrou impacto na redução da mortalidade [7]. Dado o amplo acesso ao ROTEM na maioria dos centros transplantadores, a utilização de protocolos

padronizados de transfusão maciça fica restrita à indisponibilidade deste equipamento [3,5]. A aplicação de conceitos baseados em evidências para manter uma adequada concentração de hemoglobina, otimizar a hemostasia e minimizar a perda sanguínea é chamada de manejo transfusional do paciente (*patient blood management*) [5].

2.2 EFEITOS PREJUDICIAIS DA TRANSFUSÃO ALÓGENA

A transfusão de hemocomponentes durante o TxH é fator preditivo positivo de mortalidade pós-operatória [1] e de recidiva tumoral por mecanismos ainda não completamente elucidados que incluem efeitos imunossupressores [1,8]. Além disso, expõe o paciente a riscos, como infecções virais e bacteriana, anafilaxia, reações hemolíticas, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e também à rejeição celular aguda [9-10]. Somado aos riscos da hemotransfusão, deve-se considerar o fato de que o sangue alógeno previamente coletado possui uma menor capacidade de carrear oxigênio que o sangue autólogo coletado por DRIS durante o intraoperatório [9].

Mesmo pequenos volumes de transfusão de hemoderivados estão negativamente associados a uma maior duração da internação hospitalar de pacientes submetidos ao TxH [11]. Evidências demonstram que transfusões de concentrados de hemácias acima de 4 a 6 unidades apresentam um impacto na sobrevida [11-12] e na taxa de retransplantes [11]. Não é possível definir se essa associação entre hemotransfusões de sangue alógeno e aumento da mortalidade está relacionada ao alto volume de sangramento ou aos hemoderivados transfundidos. Embora alguns autores questionem o real impacto de pequenos volumes de hemotransfusão alógena no desfecho cirúrgico, existe consenso sobre os efeitos negativos da transfusão maciça [3,9].

Estudos prévios mostraram que a transfusão alogênica é fator de risco independente para mortalidade câncer-específica e para mortalidade geral em pacientes oncológicos [13-15]. A relação entre transfusão e sobrevida foi demonstrada como sendo dose-resposta dependente, com um risco relativo (RR) de 1,37 por unidade de plaquetas e de 1,07 por concentrado de hemácias [10]. A necessidade de hemotransfusão também é preditor de necessidade de terapia de substituição renal em pacientes transplantados [10,16-17].

A transfusão alogênica de sangue tem um efeito imunossupressor [18], devido não apenas à barreira alogênica, mas também ao dano celular causado pela estocagem das hemácias [19]. Conseqüentemente, a taxa de infecção de ferida operatória também é influenciada desse modo. Uma meta-análise demonstrou que existe uma razão de chances de 3,45 (1,43 – 15,15) de ocorrer uma infecção bacteriana pós-operatória após transfusão alogênica de concentrado de hemácias [20]. Em outro estudo, a necessidade de mais de 2 unidades de concentrado de hemácias também demonstrou aumento do risco de infecção bacteriana [20].

2.3 OS DISPOSITIVOS DE RECUPERAÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE SANGUE

A reutilização de sangue coletado no campo cirúrgico é antiga e foi empregada com sucesso pela primeira vez por John Duncan em 1885 durante uma amputação de perna [21]. Quase um século após, em 1968 foi desenvolvida a *unwashed whole-blood autotransfusion* (WBA). Nesta técnica, um equipamento simples e descartável permitia a reinfusão de sangue. Os resultados iniciais foram muito animadores [22]. Contudo, era frequente a ocorrência de hemorragia pós-operatória, pois a utilização direta de sangue diluído em soro causava intensa ativação da cascata de coagulação e prejudicava a capacidade de hemostasia [23].

Na mesma época, Wilson e Taswell desenvolveram um sistema de coleta intraoperatória, lavagem, filtração e concentração do sangue, que misturado à uma solução anticoagulante, era reinfundido no paciente [24]. Esse aparelho era semelhante aos dispositivos de recuperação intra-operatória de sangue (DRIS) disponíveis atualmente e não causava o mesmo efeito pró-hemorrágico do WBA.

Os DRIS atuais funcionam recolhendo o sangue coletado no campo operatório através de um dispositivo de aspiração de duplo lúmen, adicionando citrato como anticoagulante ao sangue aspirado e, em seguida, centrifugando o produto para separar seus componentes. A seguir, é realizada a depuração da hemoglobina livre do sangue a ser reinfundido. Este passo é importante, pois esta molécula pode promover lesão pulmonar, renal e disfunção plaquetária [25]. Os glóbulos vermelhos são então dissolvidos

em solução salina até um hematócrito de 50 – 70%, ficando assim prontos para reinfusão. O processamento do sangue coletado intraoperatoriamente com DRIS reduz a disfunção plaquetária, além de reduzir a resposta inflamatória sistêmica e equilibrar a concentração de citocinas pró- e anti-inflamatórias presentes no sangue a ser reinfundido, quando comparado à reinfusão direta de sangue [23].

Cerca de 70% do sangue coletado pode ser reaproveitado com o uso de DRIS [9]. Cada 200 ml de sangue recuperado dessa forma equivale a uma unidade de concentrado de hemácias [1]. Uma vez que o sangue recuperado pelos DRIS não inclui fatores de coagulação, é recomendado o uso de ROTEM para avaliar a necessidade de corrigir eventuais alterações da coagulação.

Atualmente os dois dispositivos mais utilizados para DRIS em cirurgia são o Cell Saver™ e o HemoSep™. Porém, ainda há poucos estudos comparando ambos em termos de eficiência e de custos [26].

2.4 VANTAGENS DO USO DE DRIS

O TxH é responsável por cerca de 25% do consumo de hemoderivados em um hospital [3]. Consequentemente, há necessidade de se utilizar estratégias que minimizem a necessidade de hemotransfusão no TxH [27]. O refinamento da técnica cirúrgica vem reduzindo a necessidade de hemotransfusão em TxH [28]. Embora alguns autores reportem taxas próximas a 80% de cirurgias nas quais não é necessário realizar hemotransfusão, esses resultados dificilmente são reproduzidos na prática clínica [1].

O uso de DRIS pode reduzir a necessidade de hemotransfusão alogênica (nível de evidência IA) [5,29]. Evidências demonstram que o uso de DRIS previne em média o uso de $1,1 \pm 1,7$ unidades de concentrado de hemácias [30-31]. Outros autores demonstraram em 150 pacientes consecutivos submetidos a TxH, que o uso de DRIS pode reduzir a necessidade de hemotransfusão em até duas unidades de concentrado de hemácias [4,32].

Sangue para transfusão é considerado um recurso escasso, uma vez que depende da disponibilidade de doadores. Também é um recurso caro. A redução na necessidade de transfusão alogênica pode levar a uma redução nos custos do tratamento. Estudos norte-americanos estimaram que o custo de 2 unidades de hemácias varia entre \$ 515,00 e \$ 1303,68 [33-35]. Estudos mais recentes estimaram os custos de duas unidades de concentrado de hemácias entre \$ 1270,49 e \$ 2458,77 e levantaram a hipótese que as estimativas mais antigas subestimem os custos transfusionais [34]. Uma revisão de 6 estudos europeus estimou que o custo da transfusão de duas unidades de concentrado de hemácias é da ordem de € 877,69 [35].

Uma vez que a utilização dos DRIS também apresenta um custo elevado, é necessária uma análise de custo-efetividade dos mesmos. Para sangramentos superiores a 614 ml já foi demonstrado que a utilização de DRIS é custo-efetiva [36]. Outros estudos também demonstraram o custo-efetividade dos DRIS a partir de pequenos volumes de perda sanguínea [37-38]. Um estudo prospectivo mostrou uma economia de 26% nos custos transfusionais com uso de DRIS, quando comparado à utilização apenas de transfusão alogênica [39].

O uso de DRIS pode reduzir a taxa de infecção cirúrgica por evitar o efeito imunodepressor da transfusão alogênica. Segundo meta-análise conduzida por Minkara e colaboradores, a redução do risco de infecção é de 23% [40]. A duração da internação hospitalar também é reduzida, diminuindo assim os custos relacionados ao tratamento [29]. Além disso, o uso de DRIS pode ser uma alternativa para pacientes que recusam sangue alogênico por motivos religiosos, embora nem todos aceitem a opção da autotransfusão [41].

No entanto, não há consenso sobre a utilização dos DRIS em TxH [3]. Alguns estudos não identificaram as potenciais vantagens descritas acima [9,31,40], sendo questionada também sua custo-efetividade [3].

2.5 DESVANTAGENS DO USO DE DRIS

Alguns riscos e desvantagens do uso de DRIS em TxH foram levantados por pesquisadores. Existe o risco de lesão renal aguda secundária a hemólise. Entretanto, essa é uma complicação rara, descrita apenas em alguns relatos de casos [3, 40].

Outro efeito adverso incomum é a chamada *cell salvaged blood syndrome* (CSBS), um caso particular de coagulação intravascular disseminada (CIVD) relacionado ao uso de DRIS. Esta é causada pela reinfusão de partículas de gordura, hemoglobina livre, proteínas desnaturadas e micro agregados de plaquetas e leucócitos que desencadeia a ativação da cascata de coagulação e o aumento da permeabilidade vascular [40]. Este evento, embora grave, é extremamente raro. Uma revisão de 36.000 casos em que foram utilizados DRIS detectou apenas 18 (0,05%) casos de coagulação intravascular disseminada, sendo que nem todos podem ser considerados como CSBS [40]. No entanto, outros estudos falharam em demonstrar aumento significativo na incidência de CIVD relacionada ao uso de DRIS, negando a existência da CSBS [5].

O risco de infusão de bactérias presentes no campo operatório tem plausibilidade biológica, uma vez que pode haver contaminação do sangue coletado por bactérias da pele do paciente ou da via biliar quando houver possibilidade de colangite. No entanto, um estudo recente não demonstrou aumento na frequência de hemoculturas positivas quando o DRIS foi utilizado [1]. Além disso, deve-se ter a precaução de evitar o uso do DRIS quando há presença ou derramamento (*spillage*) de bile no campo operatório.

Com relação aos custos da utilização dos DRIS, uma alternativa é deixar o dispositivo em “*stand-by*”, para ser utilizado apenas em casos em que exista um sangramento de maior monta [5,19]. Nesse caso, utiliza-se apenas um cateter de aspiração de duplo lúmen, solução anticoagulante e um recipiente estéril. Essa estratégia, embora de prática comum em outros procedimentos cirúrgicos apresenta pouco benefício no TxH, pois os volumes de sangramento do procedimento quase sempre ultrapassam os 500 – 700 ml necessários para utilizar os DRIS.

Apesar da existência de efeitos indesejáveis, estes são raros e o uso de DRIS apresenta um bom perfil de segurança. Um estudo multicêntrico envolvendo mais de

33.000 pacientes estimou a taxa de efeitos adversos relacionados ao uso de DRIS entre 0 e 0,6% [42].

Nem todos pacientes são candidatos a utilizar os DRIS. Entre as contraindicações relativas para o uso de DRIS está a anemia falciforme [43]. A presença de traço falciforme, por sua vez é motivo de debate. Séries de casos sugerem segurança nesse grupo de pacientes [43].

2.6 USO DE DRIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

O principal ponto que ainda suscita questionamentos quanto à segurança dos DRIS é o risco potencial de infusão de células malignas em pacientes operados por doença oncológica, sendo considerada uma contraindicação relativa sua utilização em pacientes oncológicos [1,3]. A presença de células neoplásicas em amostras de sangue de autotransfusão foi identificada pela primeira vez em 1975 [44]. Desde então, diversos relatos similares contribuíram para aumentar a desconfiança com relação à segurança do uso desses dispositivos em pacientes oncológicos [45].

Grandes quantidades de células neoplásicas circulantes são encontradas em pacientes oncológicos [45]. Estudos mostraram que a quantidade de células neoplásicas encontradas na corrente sanguínea tem correlação inversa com a sobrevida dos pacientes [45]. Contudo, não existe confirmação da viabilidade dessas células ou de seu potencial de produzir metástases [45], uma vez que a presença *per se*, de células neoplásicas na circulação não implica no desenvolvimento de metástases. Estudos em animais demonstraram que a implantação tumoral de células neoplásicas presentes na corrente sanguínea é um evento raro [45].

Existe grande quantidade de evidências baseadas em estudos *in vitro* e desfechos substitutos que alertam para o risco do uso de DRIS em pacientes oncológicos. No entanto, a única evidência clínica relacionando o uso de DRIS ao desenvolvimento de metástase vem de um relato de caso de 1975 [46].

Contrariamente aos estudos que levantam dúvidas sobre a segurança dos DRIS em pacientes oncológicos, uma meta-análise [46] demonstrou a segurança de seu uso,

sugerindo inclusive que o uso de DRIS pode ser fator protetor para recorrência oncológica com uma razão de chances de 0,65 (0,43 – 0,98). É interessante notar que em análise de subgrupos dos estudos comparando DRIS com transfusão autóloga de sangue coletado pré-operatoriamente (PAD) também houve ligeira vantagem em favor do grupo que utilizou DRIS. A importância desse dado reside em uma objeção teórica de que a não inferioridade demonstrada em estudos sobre o uso da autotransfusão com DRIS somente ocorre devido a comparações com a transfusão alogênica, a qual apresenta diversos inconvenientes já apresentados. Uma vez que o sangue utilizado na PAD não apresenta as desvantagens da transfusão alogênica, a demonstração da não inferioridade dos DRIS com relação à PAD reforça a segurança daqueles dispositivos. Embora esse resultado seja de um estudo que avaliou neoplasias de diversos tipos histológicos e de diferentes órgãos e sistemas, o grande número de pacientes alocados (2326) aumenta a significância do dado. Além disso, um dos dez estudos incluídos na meta-análise foram realizados com pacientes com hepatocarcinoma [46].

Diversos trabalhos têm mostrado a segurança do uso de DRIS em diferentes tipos de neoplasias [45]. Alguns estudos avaliaram especificamente pacientes oncológicos submetidos à TxH. No entanto, devido à pequena quantidade de pacientes incluídos nos estudos ainda não se pode garantir a segurança do uso de DRIS nesse cenário [47]

A adição de filtros de depleção leucocitária (FDL) aos DRIS foi implementada na década de 90 com objetivo de aumentar a segurança do procedimento. Estudo demonstrou que esses filtros eliminam todas células neoplásicas identificáveis do sangue obtido [48], ao contrário dos dispositivos padrão dos DRIS [48]. A eficácia dos FDL em remover células tumorais foi demonstrada em estudos *in vitro* e *in vivo*, sendo considerado seguro em pacientes com CHC que não tenha sido rompido durante o transplante [3]. Alternativamente aos FDL, o uso de irradiação do sangue antes da sua reinfusão também foi proposto [19]. A irradiação garante uma redução logarítmica de 10 a 12 potências na quantidade de células tumorais infundidas, o que é considerado suficiente para considerar que ocorra eliminação de todas células tumorais, sem prejudicar a função das hemácias [19]

Meta-análise que avaliou a segurança DRIS em pacientes oncológicos sugere que tanto a utilização de FDL quanto a irradiação do sangue a ser reinfundido são desnecessárias para garantir a segurança do procedimento, uma vez que esses métodos não foram utilizados nos estudos avaliados e mesmo assim se obteve segurança oncológica [46]. Além do mais, a utilização de um filtro RC-400 acrescenta em média \$30 dólares para cada 2 unidades de concentrado de hemácias obtido [48], gerando um custo desnecessário.

À luz da literatura disponível até o momento, a Sociedade Europeia de Anestesia [49] também não contraindica a utilização de DRIS em pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Ben Clevenger SVM. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20: 6146–6158.
2. Feltracco P, Brezzi M, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C, et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol*. 2013;5: 1–15.
3. Cleland S, Corredor C, Ye JJ, Srinivas C, McCluskey SA. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World Journal of Transplantation*. 2016;6: 291–305.
4. McIntyre L, Tinmouth AT, Fergusson DA. Blood component transfusion in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19: 326–333.
5. Clevenger B, Mallett SV, Klein AA, Richards T. Patient blood management to reduce surgical risk. *Br J Surg*. 2015;102: 1325–37; discussion 1324.
6. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD009052.
7. The Cochrane Collaboration, editor. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996. p. 404.
8. Seehofer D, Öllinger R, Denecke T, Schmelzle M, Andreou A, Schott E, et al. Blood Transfusions and Tumor Biopsy May Increase HCC Recurrence Rates after Liver Transplantation. *J Transplant*. 2017;2017: 9731095.
9. Duramaz A, Bilgili MG, Bayram B, Ziroğlu N, Edipoğlu E, Öneş HN, et al. The role of intraoperative cell salvage system on blood management in major orthopedic surgeries: a cost-benefit analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28: 991–997.
10. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HGD, Slooff MJH, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*. 2008;106: 32–44, table of contents.
11. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl*. 2003;9: 1320–1327.
12. Massicotte L, Sassine M-P, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth*. 2005;52: 148–155.

13. Linder BJ, Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Gastineau DA, et al. The impact of perioperative blood transfusion on survival after nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2014;114: 368–374.
14. Soubra A, Zabell JR, Adejoro O, Konety BR. Effect of perioperative blood transfusion on mortality for major urologic malignancies. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13: e173–81.
15. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Tollefson MK, Thompson RH, Tarrell RF, et al. The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *Eur Urol.* 2013;63: 839–845.
16. Koo M, Sabaté A, Ramos E, Dalmau A, León E, Fabregat J, et al. [Factors related to renal dysfunction after liver transplantation in patients with normal preoperative function]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2006;53: 538–544.
17. Reichert B, Kaltenborn A, Becker T, Schiffer M, Klempnauer J, Schrem H. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399: 429–440.
18. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg.* 1996;82: 187–204.
19. Hansen E, Bechmann V, Altmeyen J. Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective? *Transfus Apher Sci.* 2002;27: 153–157.
20. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54: 908–914.
21. Duncan J. On Re-Infusion of Blood in Primary and Other Amputations. *Br Med J.* 1886;1: 192–193.
22. Klebanoff G, Watkins D. A disposable autotransfusion unit. *Am J Surg.* 1968;116: 475–476.
23. Gäbel J, Malm CJ, Radulovic V, Shams Hakimi C, Westerberg M, Jeppsson A. Cell saver processing mitigates the negative effects of wound blood on platelet function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60: 901–909.
24. Brzica SM, Pineda AA, Taswell HF, Kuban DJ. Autologous Blood Transfusion. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1979;10: 31–56.
25. Garg P, Malhotra A, Desai M, Sharma P, Bishnoi AK, Tripathi P, et al. Pretransfusion Comparison of Dialyser-Based Hemoconcentrator With Cell Saver System for Perioperative Cell Salvage. *Innovations.* 2015;10: 334–341.
26. Boyle G, Kuffel A, Parmar K, Gibson K, Smith M, Grehan A, et al. A comparison of haemostatic biomarkers during low-risk patients undergoing cardiopulmonary bypass using

either conventional centrifugal cell salvage or the HemoSep device. *Perfusion*. 2019;34: 76–83.

27. Gunaydin S, Robertson C, Budak AB, Gourlay T. Comparative evaluation of blood salvage techniques in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2018;33: 105–109.

28. Kasraian L, Nikeghbalian S, Karimi MH. Blood Product Transfusion in Liver Transplantation and its Impact on Short-term Survival. *Int J Organ Transplant Med*. 2018;9: 105–111.

29. Elmalky M, Yasin N, Rodrigues-Pinto R, Stephenson J, Carroll C, Smurthwaite G, et al. The safety, efficacy, and cost-effectiveness of intraoperative cell salvage in metastatic spine tumor surgery. *Spine J*. 2017;17: 977–982.

30. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2009;109: 320–330.

31. Al-Mandhari S, Maddali MM, Al-Bahrani MJ. Cell salvage during coronary artery bypass surgery and allogenic blood exposure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23: 913–916.

32. Massicotte L, Thibeault L, Beaulieu D, Roy J-D, Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB*. 2007;9: 52–57.

33. Crémieux PY, Barrett B, Anderson K, Slavin MB. Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18: 2755–2761.

34. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*. 2010;50: 753–765.

35. Abraham I, Sun D. The cost of blood transfusion in Western Europe as estimated from six studies. *Transfusion*. 2012;52: 1983–1988.

36. Gum JL, Carreon LY, Kelly MP, Hostin R, Robinson C, Burton DC, et al. Cell Saver for Adult Spinal Deformity Surgery Reduces Cost. *Spine Deform*. 2017;5: 272–276.

37. Kelly PD, Parker SL, Mendenhall SK, Bible JE, Sivasubramaniam P, Shau DN, et al. Cost-effectiveness of cell saver in short-segment lumbar laminectomy and fusion (≤ 3 levels). *Spine*. 2015;40: E978–85.

38. Chanda A, Smith DR, Nanda A. Autotransfusion by cell saver technique in surgery of lumbar and thoracic spinal fusion with instrumentation. *J Neurosurg Spine*. 2002;96: 298–303.

39. Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, Muiesan P, Bowles MJ, Rela M, et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation*. 2006;81: 536–540.
40. Minkara AA, Lin AY, Vitale MG, Roye DP Jr. Acute Kidney Injury Secondary to Cell Saver in Posterior Spinal Fusion. *Spine Deform*. 2017;5: 430–434.
41. Waters JH, Potter PS. Cell salvage in the Jehovah's Witness patient. *Anesth Analg*. 2000;90(1):229-230. doi:10.1097/00000539-200001000-00053
42. DeAndrade D, Waters JH, Triulzi DJ, Alarcon L, Wisniewski MK, Dyga R, et al. Very low rate of patient-related adverse events associated with the use of intraoperative cell salvage. *Transfusion*. 2016;56: 2768–2772.
43. You D, Peiro-Garcia A, Ferri-de-Barros F, Parsons D. Hemolysis Following Intraoperative Cell Salvage Replacement in a Scoliosis Patient With Sickle Cell Trait. *Spine*. 2017;42: E1331–E1333.
44. Yaw PB, Sentany M, Link WJ, Wahle WM, GGlover JL. Tumor cells carried through autotransfusion. Contraindication to intraoperative blood recovery? *JAMA*. 1975;231: 490–491.
45. Lyon TD, Ferroni MC, Turner RM 2nd, Jones C, Jacobs BL, Davies BJ. Short-term Outcomes of Intraoperative Cell Saver Transfusion During Open Partial Nephrectomy. *Urology*. 2015;86: 1153–1158.
46. Waters JH, Yazer M, Chen Y-F, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. *Transfusion*. 2012;52: 2167–2173.
47. Araujo RL, Pantanali CA, Haddad L, Rocha Filho JA, D'Albuquerque LAC, Andraus W. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J Gastrointest Surg*. 2016;8: 161–168.
48. Edelman MJ, Potter P, Mahaffey KG, Frink R, Leidich RB. The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. *Urology*. 1996;47: 179–181.
49. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34: 332–395.

3 OBJETIVO

Avaliar a utilização de dispositivos de recuperação intraoperatória de sangue no transplante hepático em pacientes com carcinoma hepatocelular.

4 ARTIGO ORIGINAL

IMPACTO DA RECUPERAÇÃO DE SANGUE INTRAOPERATÓRIA E TRANSFUSÃO AUTÓLOGA DURANTE O TRANSPLANTE DE FÍGADO PARA CARCINOMA HEPATOCELULAR

Marcelo A, Pinto, Tomaz JM Grezzana-Filho, Aljamir D. Chedid, Ian Leipnitz, João E. Prediger, Mário R Alvares-da-Silva, Alexandre de Araújo, Sofia Zahler, Bruno B. Lopes, ngelo ZD Giampaoli, Cleber RP Krueel e Marcio F. Chedid

*Programa de Transplante de Fígado, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Faculdade de Medicina da UFRGS, Porto Alegre, Brasil*

Autor correspondente: Prof. Dr. Marcio F. Chedid, MD, PhD. Unidade de Transplante de Fígado e Pâncreas e Cirurgia Hepatobiliar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS) Brasil. Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2350, 6º andar, Sala 600. Porto Alegre, Brasil. CEP: 90035-903. E-mail: marciochedid@hotmail.com

RESUMO

OBJETIVO: A recuperação intraoperatória de sangue com transfusão de sangue autólogo (RIS) é controversa no transplante de fígado (TxH) para carcinoma hepatocelular (CHC). Este estudo avaliou o papel do uso de RIS em TxH para CHC.

MÉTODOS: Em um estudo de coorte retrospectivo realizado em um único centro de 2002 a 2018, os resultados da cirurgia de TxH para CHC foram analisados. A sobrevida geral e a sobrevida livre de doença dos pacientes que receberam RIS foram comparadas com aquelas que não receberam RIS. Recorrência do câncer, tempo de internação hospitalar, complicações pós-transplante e perda de sangue também foram avaliados. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a sobrevida global de médio e longo prazo (4 e 6 anos, respectivamente)

RESULTADOS: Do total de 163 pacientes que realizaram TxH para CHC no período do estudo, 156 apresentavam dados demográficos e clínicos completos e foram incluídos no estudo. RIS foi usada em 122 e não foi usada em 34 pacientes. Noventa e cinco (60,9%) pacientes eram homens, e a média de idade dos pacientes foi de $58,5 \pm 7,6$ anos. A sobrevida geral de 1 ano, 5 anos e 7 anos no grupo RIS foi de 84,2%, 67,7% e 56,8% vs. 85,3%, 67,5% e 67,5% no grupo sem RIS ($p = 0,77$) A sobrevida livre de doença em 1 ano, 5 anos e 7 anos no grupo RIS foi de 81,6%, 66,5% e 55,4% vs. 85,3%, 64,1% e 64,1% no grupo sem RIS ($p = 0,74$). Para pacientes com CHC sem necrose completa ($n = 121$), as taxas de sobrevida global de 1 ano, 5 anos e 7 anos para aqueles que utilizaram RIS ($n = 95$) foram 86,2%, 67,7% e 49,6% vs. 84,6%, 70,0% e 70,0% para 26 pacientes que não utilizaram RIS ($p = 0,857$). Para os mesmos pacientes, a sobrevida livre de doença de 1 ano, 5 anos e 7 anos no grupo RIS foi de 84,0%, 66,8% e 64,0% vs. 88,0%, 72,8% e 72,8% no grupo sem RIS ($p = 0,690$).

CONCLUSÃO: RIS não parece estar associada a piores resultados em pacientes submetidos a TxH para CHC, mesmo na presença de CHC viável no explante. Parece não haver razão para contra-indicar o uso de RIS em TxH para CHC.

Palavras-Chave: transfusão de sangue autóloga; carcinoma hepatocelular; mortalidade; neoplasia residual; transplante hepático.

Conceito central: o transplante de fígado é uma operação importante e é provável que ocorra uma perda significativa de sangue. RIS mostrou benefícios neste cenário, mas seu uso em pacientes oncológicos ainda é controverso. Este estudo mostra a segurança do RIS no TxH para CHC.

Contribuição dos autores: Marcelo A. Pinto, Tomaz J. M. Grezzana-Filho, Cleber R. P. Krueel e Marcio F. Chedid contribuíram com a concepção e delineamento do estudo; Marcelo A. Pinto, João E. Prediger, Sofia Zahler, Bruno B. Lopes, Ângelo Z. D. Giampaoli e Marcio F. Chedid contribuíram na aquisição dos dados; Marcelo A. Pinto e Marcio F. Chedid contribuíram na análise dos dados e interpretação dos dados; Marcelo A. Pinto, Cleber R. P. Krueel e Márcio F. Chedid redigiram o manuscrito; Marcelo A. Pinto, Tomaz J. M. Grezzana-Filho, Aljamir D. Chedid, Ian Leipnitz, Mário R. Alvares-da-Silva, Alexandre de Araújo, Cleber R. P. Krueel e Marcio F. Chedid contribuíram para a revisão crítica do manuscrito.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado (TxH) é um tratamento potencialmente curativo para o carcinoma hepatocelular (CHC) dentro dos critérios de Milão [1]. Como o TxH tem potencial para sangramento extenso, frequentemente são necessárias transfusões de sangue [2]. Com o objetivo de evitar complicações relacionadas à transfusão de sangue alogênico, esforços têm sido feitos para utilizar transfusões de sangue autólogo. Nesse cenário, dispositivos de recuperação intraoperatória de sangue com transfusão de sangue autólogo (RIS) têm sido usados rotineiramente por várias equipes de transplante em todo o mundo [3]. No entanto, foi levantada a hipótese de que a RIS carrega um risco de disseminação maligna em pacientes oncológicos [4].

Vários estudos comprovaram a segurança da RIS em diferentes tipos de malignidade [4-6]; no entanto, poucos estudos anteriores avaliaram seu uso em TxH para CHC [3]. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a sobrevida global a médio e longo prazo (4 e 6 anos, respectivamente) de pacientes com CHC submetidos a TxH usando RIS comparada com a de pacientes com CHC nos quais RIS foi não utilizada (grupo controle). O objetivo secundário deste estudo foi comparar a recorrência do câncer (analisado pela sobrevida livre de doença do CHC), o tempo de internação, as complicações pós-transplante e a perda de sangue com o grupo controle no qual RIS não foi realizada.

PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo segue os padrões éticos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação - GPPG HCPA, protocolo número 2018-0023). Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e/ou nacional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis. O consentimento informado foi dispensado pelo comitê de ética devido ao desenho retrospectivo observacional deste estudo.

Em um estudo de coorte retrospectivo em um único centro de 2002 a 2018, os resultados da cirurgia de TxH para CHC foram analisados. Todos os pacientes adultos consecutivos submetidos os primeiro TxH ortotópico para CHC em nossa instituição entre

outubro de 2001 e outubro de 2018 foram elegíveis para inclusão neste estudo retrospectivo. Receptores pediátricos (com idade <18 anos), receptores de enxertos parciais (fígados partidos e enxertos de doadores vivos) e pacientes que receberam transplantes simultâneos (por exemplo, transplantes simultâneos de fígado e rim) não foram incluídos nesta análise. Como o tempo médio de espera para TxH para pacientes com CHC em nossa instituição é de 7 meses [7], esses pacientes geralmente são programados para serem submetidos a terapias de ponte (quimioembolização transarterial, ablação por radiofrequência ou injeção percutânea de etanol) enquanto estão em lista de espera para TxH.

Todos os transplantes foram realizados pela técnica de *piggyback* (com preservação da veia cava receptora). Nesta técnica, apenas uma anastomose da veia cava inferior (VCI) é necessária, ao contrário da técnica de substituição da VCI que exige duas anastomoses da VCI - uma caudal e outra cranial ao enxerto hepático. Além disso, ao contrário da técnica de substituição de VCI, a técnica *piggyback* poupa o paciente da necessidade de um bypass veno-venoso. Na técnica de *piggyback*, todas as pequenas tributárias venosas do fígado para a VCI retro-hepática são individualmente ligadas e cortadas perto da superfície do fígado, e as três veias hepáticas são pinçadas e cortadas próximo aos seus orifícios na superfície do fígado. Isso permite a preservação de todo o comprimento da porção retro-hepática da VCI, que não é removida com o fígado cirrótico. O aloenxerto de fígado contém todo o comprimento da VCI retro-hepática do doador. Uma anastomose do coto cranial da VCI supra-hepática do enxerto hepático com o coto das três veias hepáticas do receptor é então realizada e o coto distal muito curto da VCI do enxerto hepático é suturado. A imunossupressão pós-transplante foi baseada em tacrolimus, micofenolato de mofetil e esteroides. Plasma fresco congelado, crioprecipitado e plaquetas foram administrados conforme necessário sob orientação de tromboelastografia.

Em geral, o limiar para utilização do sangue coletado pelo dispositivo de RIS (autotransusão) foi de 1.000 mL (ou ocorrência de instabilidade hemodinâmica relacionada à hipovolemia). O desfecho primário foi a sobrevida global pós-TxH. Os desfechos secundários foram recorrência de CHC (avaliada pela sobrevida livre de doença dos grupos) e tempo de internação hospitalar. O dispositivo de RIS utilizado foi o

Cell Saver Elite Autotransfusion System® (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, EUA) sem filtro de depleção leucocitária.

Todas as complicações pós-transplante foram avaliadas e registradas. Estes incluíram complicações biliares, trombose da artéria hepática, trombose da veia porta, infecções, rejeições, recorrência e outros. Os pacientes foram acompanhados até o óbito ou final do período do estudo, em consultas periódicas no ambulatório do hospital, onde eram avaliados clinicamente e registradas as possíveis complicações. Os pacientes foram submetidos a consultas periódicas pós-TxH, incluindo exames laboratoriais e tomografias computadorizadas abdominais e torácicas anuais. Nenhum paciente foi perdido para acompanhamento durante o período do estudo.

O cálculo do tamanho da amostra considerou um erro alfa de 0,05, um poder de estudo de 80%, uma proporção de 30% de pacientes que não usaram RIS e um risco relativo de 2,5. Isso resultou em um tamanho mínimo de amostra de 113 pacientes no estudo: 79 no grupo que utilizou RIS e 34 no grupo controle. A população do estudo foi de 156 pacientes, excedendo, assim, o tamanho amostral mínimo calculado. Desse total, o dispositivo RIS foi usado em 122 pacientes e não nos 34 pacientes restantes, o que também é consistente com o cálculo do tamanho da amostra.

A sobrevivência foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e comparada entre os grupos pelo teste de *log-rank*. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade da distribuição dos dados para variáveis contínuas, que foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney ou teste t, conforme apropriado. Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox foram usados para análises univariadas e multivariadas. Para o desfecho primário, as variáveis que foram estatisticamente significativas na análise univariada ($p < 0,05$) foram incluídas nos modelos de regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox para identificar fatores de risco independentes associados aos dois desfechos do estudo. Para todas as análises, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas usando SPSS 18.0 para Windows®.

RESULTADOS

Dos 163 pacientes que realizaram o primeiro TxH para CHC no período do estudo, 7 foram excluídos por falta de dados, resultando em um total de 156 pacientes incluídos neste estudo. Destes, 122 receberam RIS e 34 não receberam RIS. Os dados demográficos e clínicos da amostra são apresentados na Tabela 1.

No geral, 95 pacientes (60,9%) eram homens, e a idade média dos pacientes foi de $58,5 \pm 7,6$ anos. A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) esteve presente em 134 (85,3%) pacientes. A pontuação média calculada do modelo para doença hepática em estágio terminal (MELD) foi de 12 (intervalo de 6 a 43). O escore MELD é calculado usando uma equação logarítmica baseada em três variáveis bioquímicas: bilirrubina sérica, creatinina sérica e a razão normalizada internacional do tempo de protrombina. O escore MELD pode prever a mortalidade em 90 dias de pacientes com cirrose. Os pacientes em lista de espera foram classificados para TxH com base em suas pontuações MELD. Anteriormente ao TxH, o monitoramento da pontuação MELD era realizado periodicamente com testes laboratoriais repetidos. Um maior escore MELD artificial, o chamado escore MELD calculado é concedido a pacientes com CHC de acordo com os Critérios de Milão e algumas outras condições específicas relacionadas à gravidade da doença. Embora os pacientes com CHC incluídos neste estudo tenham sido classificados para TxH com base em sua pontuação MELD calculada, a pontuação MELD real (em vez da calculada) foi analisada aqui.

As taxas de sobrevida geral de 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos no grupo com RIS foram 84,2%, 76,3%, 67,7% e 56,8% vs. 85,3%, 71,5%, 67,5% e 67,5 % no grupo sem RIS ($p = 0,77$) (figura 1a).

As taxas de sobrevida livre de doença em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos no grupo com RIS foram 81,6%, 71%, 66,5% e 55,4% vs. 85,3%, 64,1%, 64,1%, e 64,1% no grupo sem RIS ($p = 0,74$) (figura 1b). A mediana de internação hospitalar foi de 13 dias no grupo com RIS vs. 15 dias no grupo sem RIS ($p = 0,4$). Complicações pós-transplante foram avaliadas e registradas. Ocorreram 23 (14,7%) complicações biliares, 14 (8,97%) trombozes da artéria hepática e 16 (10,3%) trombozes da veia porta; 41 pacientes (26,3%) foram reoperados, sendo 4 (2,6%) para tratamento de hemoperitônio pós-operatório. Um total de 46 pacientes (29,5%) teve complicações infecciosas. A incidência de rejeição aguda foi de 28,2% (44 pacientes).

Um total de 113 (72,4%) pacientes receberam terapias de ponte antes do TxH, 90 (79,7%) no grupo que usou RIS e 23 (20,3%) no grupo sem RIS. De todos os pacientes que receberam terapias de ponte, 34 (30,1%) tiveram necrose completa detectada no explante, 27 no grupo com RIS e 7 no grupo sem RIS; os 79 (69,9%) pacientes restantes não atingiram a necrose completa (63 no grupo com RIS e 16 no grupo sem RIS).

No geral, 121 (77,6%) pacientes apresentavam CHC viável no exame histopatológico do fígado explantado. Destes, 42 (34,7%) não haviam recebido nenhuma terapia-ponte e os 79 (65,3%) restantes haviam sido submetidos a alguma terapia ponte, mas não haviam atingido a necrose completa. No subgrupo de 121 pacientes que não tiveram necrose completa no fígado explantado, as taxas de sobrevida global de 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos para aqueles que usaram RIS (n = 95) foram 86,2%, 67,7% e 49,6% vs. 84,6%, 70,0% e 70,0% para os 26 pacientes que não utilizaram RIS (p = 0,857) (figura 2a).

Analisando o subgrupo de pacientes sem necrose completa do CHC, as taxas de sobrevida livre de doença em 1 ano, 3 anos, 5 anos e 7 anos para aqueles que utilizaram RIS foram 84,0%, 74,5, 66,8% e 64,0% vs. 88,0%, 72,8, 72,8% e 72,8% para o grupo sem RIS (p = 0,69) (figura 2b).

Análises univariadas usando regressões proporcionais de Cox foram realizadas para identificar variáveis associadas à redução da sobrevida geral (Tabela 2a) e livre de doença (Tabela 3a) pós-TxH. CHC fora dos critérios de Milão no relatório de patologia foi associado com diminuição da sobrevida global (HR 2,177, IC 95% = 1,204 - 3,937, p = 0,010) e da sobrevida livre de doença (HR 2,511, IC 95% = 1,424 - 4,425, p = 0,01)..

A análise multivariada também mostrou que o CHC fora dos critérios de Milão no relatório da patologia foi significativamente associado a uma diminuição geral (HR 2.277, IC 95% = 1.191 - 4.352, p = 0.013) (Tabela 2b) e sobrevida livre de doença pós-TH (HR 2.294 , IC 95% = 1,175 - 4,48, p = 0,015) (Tabela 3b).

Decidimos prosseguir com uma análise focada na sobrevida de médio e longo prazo. Para essas análises, apenas os 85 pacientes que completaram o terceiro ano de acompanhamento pós-transplante foram incluídos. Não houve diferença estatística entre os grupos na sobrevida global a partir do início do quarto ano pós-transplante (p = 0,203) (figura 3a). Da mesma forma, não houve diferença estatística na sobrevida livre de doença entre os grupos a partir do início do quarto ano pós-transplante (p = 0,159) (figura 3b).

Análises semelhantes foram realizadas, cada uma tendo o início do quinto e do sexto anos pós-transplante como pontos de partida (figuras suplementares). Para a análise da sobrevida global a partir do início do quinto ano pós-transplante ($n = 68$), o valor p do teste Log-rank foi de 0,091 (Figura Suplementar 1a). Da mesma forma, o valor p da análise de sobrevida livre de doença foi de 0,076 (Figura Suplementar 1b). Para a análise da sobrevida global a partir do sexto ano pós-transplante ($n = 50$), o valor p do teste Log-rank foi de 0,151 (Figura Suplementar 2a). Da mesma forma, o valor p da análise de sobrevida livre de doença foi de 0,120 (Figura Suplementar 2b).

O CHC ocorreu em 16 do total de 156 pacientes (10,25%) durante o período de acompanhamento. Treze dessas recorrências ocorreram no grupo com RIS (10,7%), e as outras 3 recorrências foram no grupo sem RIS (8,8%) ($p = 0,76$). Seis das 16 recidivas ocorreram durante o primeiro ano pós-transplante (37,5%).

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou 156 pacientes consecutivos submetidos a TxH para CHC em um único centro. A maioria dos pacientes (85%) tinha CHC relacionado ao VHC. A sobrevida global pós-transplante e as taxas de sobrevida livre de doença não diferiram entre os 122 pacientes que utilizaram RIS durante o TxH e os 33 pacientes que não utilizaram RIS. As regressões de risco proporcional de Cox confirmaram esses achados. Além disso, a sobrevida global e a sobrevida livre de doença também foram semelhantes nos grupos com RIS e sem RIS para o subconjunto de pacientes com CHC viável no momento do transplante. Este último achado ainda não havia sido relatado na literatura. O presente estudo também apresenta o maior período de seguimento médio, até o momento, na avaliação do uso de RIS em pacientes submetidos a TxH por CHC (47,4 meses). Este é um achado significativo para a avaliação da sobrevida livre de doença em longo prazo. As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença semelhantes encontradas neste estudo são consistentes com as da literatura existente [3,8,9].

Até o momento, três estudos clínicos foram conduzidos para avaliar a segurança oncológica da utilização de RIS em TxH para CHC [3,8,9], um com um tamanho de amostra pequeno e os outros dois com amostras mais representativas. Em uma coorte de 49 pacientes, 31 que utilizaram RIS e 16 que não utilizaram, Muscari et al. [9] mostraram sobrevida semelhante dos pacientes após TxH para CHC nos grupos com uso e sem uso

de RIS. Os mesmos achados foram relatados por Foltys et al. em estudo com 136 pacientes (40 no grupo com RIS e 96 no grupo controle) [8] e por Araújo et al. em uma coorte de 158 pacientes (122 no grupo com RIS e 36 no grupo sem RIS) [3]. Embora esses estudos apontem para a segurança do uso de RIS neste cenário, eles sugeriram que mais estudos seriam necessários para confirmar os resultados.

Embora três estudos anteriores e uma meta-análise não tenham encontrado nenhuma diferença na sobrevida após TxH para CHC entre pacientes que utilizaram ou não RIS [3,4,8-10], ainda não há consenso sobre o uso de RIS em pacientes submetidos a TxH para CHC. As diretrizes disponíveis não contra-indicam o uso de RIS em pacientes com câncer [5,9,11–13]. No entanto, várias equipes de transplante em todo o mundo não usam RIS em TxH para CHC. Uma vez que ensaios clínicos randomizados (ECRs) são difíceis de conduzir neste cenário, acreditamos que nosso estudo, especialmente levando-se em consideração a análise realizada apenas com pacientes com CHC viável, pode ser útil para esclarecer a questão.

O presente estudo é o primeiro a detectar sobrevida global e sobrevida livre de doença semelhantes em grupos com e sem RIS para um subconjunto de pacientes com CHC viável no momento do transplante. Essas análises foram realizadas após a exclusão de pacientes com resposta completa de CHC às terapias de ponte. A importância da análise desse subgrupo é que, ao excluir os pacientes com necrose completa do CHC, todos os pacientes do grupo teriam, pelo menos em teoria, potencial para reintrodução de células malignas na corrente sanguínea durante o uso de RIS. Portanto, não encontrar nenhuma diferença entre os grupos com RIS e sem RIS nesta análise de subgrupo reforça o perfil de segurança da RIS na no TxH para CHC.

A RIS tem potencial para reduzir custos relacionados ao TxH [14]. Além disso, um estudo de TxH avaliando pacientes sem CHC demonstrou que o uso de RIS pode reduzir as taxas de infecção cirúrgica [14]. O custo de transfundir uma unidade de concentrado de hemácias em nosso hospital é de US\$ 100, enquanto o custo de utilização do dispositivo Cell Saver® é de US\$ 400 por paciente. Em outras palavras, o uso do dispositivo Cell Saver® tem custo equivalente a utilizar 4 unidades de concentrado de hemácias. Portanto, é incerto se a utilização do Cell Saver® seria realmente econômica. No entanto, pacientes com doenças crônicas – como pacientes cirróticos – que podem já ter recebido várias transfusões de sangue, às vezes demonstram alorreatividade contra vários doadores de

sangue no banco de sangue. Em alguns casos e dependendo da disponibilidade de sangue, pode ser difícil encontrar componentes sanguíneos compatíveis para esses pacientes. Finalmente, o estoque de hemocomponentes no banco de sangue do hospital às vezes pode estar esgotado.

Este estudo apresenta algumas limitações inerentes ao seu caráter retrospectivo. No entanto, foi baseado em um banco de dados mantido prospectivamente. A não randomização é outra limitação potencial do presente estudo. Porém, o limite para utilização do sangue coletado pelos dispositivos de RIS (autotransusão) foi uma perda sanguínea intra-operatória de 1.000 ml ou mais (ou ocorrência de instabilidade hemodinâmica relacionada à hipovolemia ou anemia). Assim, a distribuição do grupo obedeceu a uma regra geral, com os pacientes submetidos às operações mais complicadas de TxH sendo geralmente sujeitos à autotransusão. Portanto, mesmo com a alocação de pacientes potencialmente mais doentes para o grupo com RIS, o uso da RIS não foi relacionado a resultados adversos de curto ou longo prazo. Outra limitação potencial deste estudo é que se trata de uma análise unicêntrica. No entanto, embora questões institucionais possam ter alguma influência na validade externa, o fato de todos os pacientes terem sido tratados pela mesma equipe cirúrgica fortalece a homogeneidade da terapêutica, aumentando a validade interna do estudo e evitando alguns vieses.

A preponderância da infecção pelo VHC como causa do CHC em nossa amostra reflete a alta prevalência da infecção pelo VHC no estado do Rio Grande do Sul, onde o estudo foi realizado no Brasil [15], e difere da maioria das populações em lista de espera para TxH em todo o mundo. Isso pode comprometer a validade externa do estudo. No entanto, a infecção pelo VHC continua sendo a principal etiologia da doença hepática em estágio terminal em pacientes submetidos à TxH no mundo ocidental [16,17]. Assim, estudar o CHC desencadeado pela infecção pelo VHC ainda é muito relevante. Além disso, os dois outros estudos anteriores que avaliaram as populações de pacientes com CHC submetidos a TxH com uma prevalência muito menor de infecção pelo VHC [9,18], não encontraram nenhuma associação deletéria do uso de RIS com a sobrevivência do paciente. Nestes dois estudos anteriores, a presença de pacientes com necrose completa de CHC na amostra teve o potencial de induzir um erro tipo 2, devido à inclusão de pacientes sem células malignas viáveis no explante, o que pode reduzir um possível risco de reinfusão de células malignas com o uso de RIS.

As taxas de sobrevida em 5 anos apresentadas neste estudo, variando de 66,2 a 71,3%, são ligeiramente inferiores às das séries de TxH publicada. No entanto, isso pode ser explicado pela alta taxa de infecção pelo VHC na amostra. O relatório anual de 2018 do *European Liver Transplant Registry* revelou uma taxa de sobrevida em 5 anos de 64% para pacientes com infecção por HCV [19]. Outro grande estudo retrospectivo mostrou que a infecção pelo VHC é o principal fator de risco para a perda do enxerto devido à isquemia fria prolongada [20].

Em resumo, o presente estudo não contradiz as evidências anteriores que sugerem que o uso de RIS em TxH para CHC é uma prática segura. Ele também fornece informações adicionais sobre a segurança da RIS no subgrupo de pacientes submetidos a TxH para CHC viável. ECRs que visam avaliar a segurança de RIS em TxH para CHC são difíceis de realizar. Portanto, com base nos poucos estudos anteriores e no presente estudo, os autores acreditam que o uso de RIS não parece oferecer nenhum potencial relevante para a disseminação ou recorrência do CHC após o TxH, mesmo na presença de CHC viável no momento do transplante.

CONFORMIDADE COM AS NORMAS ÉTICAS

CONFLITO DE INTERESSES: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

PESQUISA ENVOLVENDO PARTICIPANTES HUMANOS (APROVAÇÃO ÉTICA): Este estudo atende aos padrões éticos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação – GPPG HCPA). (2018-0023) Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e/ou nacional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis.

CONSENTIMENTO INFORMADO: O consentimento informado foi dispensado pelo comitê de ética porque este é um estudo retrospectivo observacional.

FINANCIAMENTO: Este estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE / HCPA, bolsa número 2018-0023).

REFERÊNCIAS

1. Byam J, Renz J, Millis JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013;2: 22–30.
2. Chidananda Swamy M. Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth.* 2014;58: 647–651.
3. Araujo RL, Pantanali CA, Haddad L, Rocha Filho JA, D’Albuquerque LAC, Andraus W. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J Gastrointest Surg.* 2016;8: 161–168.
4. Dzik WH, Sherburne B. Intraoperative blood salvage: medical controversies. *Transfus Med Rev.* 1990;4: 208–235.
5. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, Evans E, Guckian-Fisher M, McCrossan R, et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia.* 2018;73: 1141–1150.
6. Lyon TD, Ferroni MC, Turner RM, Jones C, Jacobs BL, Davies BJ. Short-term Outcomes of Intraoperative Cell Saver Transfusion During Open Partial Nephrectomy. *Urology.* 2015. pp. 1153–1158. doi:10.1016/j.urology.2015.09.008
7. Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD, Maciel AC, Cerski CTS, Reis MJ, et al. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology Research and Practice.* 2016. pp. 1–5. doi:10.1155/2016/9420274
8. Foltys D, Zimmermann T, Heise M, Kathes M, Lautem A, Wisser G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma--is there a risk of recurrence caused by intraoperative blood salvage autotransfusion? *Eur Surg Res.* 2011;47: 182–187.
9. Muscari F, Suc B, Vigouroux D, Duffas J-P, Miguères I, Mathieu A, et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? *Transpl Int.* 2005;18: 1236–1239.
10. Frietsch T, Steinbicker AU, Hackbusch M, Nguyen XD, Dietrich G. [Safety of cell salvage in tumor surgery : Systematic review with meta-analysis]. *Anaesthesist.* 2020;69: 331–351.
11. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2010;105: 401–416.
12. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the “Seville Document.” *Blood Transfus.* 2013;11: 585–610.
13. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding. *European Journal of*

Anaesthesiology. 2017. pp. 332–395. doi:10.1097/eja.0000000000000630

14. Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, Muiesan P, Bowles MJ, Rela M, et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation*. 2006;81: 536–540.
15. Chedid MF, Kruehl CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Kruehl CDP, et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE MANAGEMENT. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30: 272–278.
16. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017;62: 2915–2922.
17. Chedid MF. Nonalcoholic Steatohepatitis: The Second Leading Indication for Liver Transplantation in the USA. *Digestive diseases and sciences*. 2017. pp. 2621–2622.
18. Foltys D, Zimmermann T, Heise M, Kathes M, Lautem A, Wisser G, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma – Is There a Risk of Recurrence Caused by Intraoperative Blood Salvage Autotransfusion. *European Surgical Research*. 2011. pp. 182–187. doi:10.1159/000330746
19. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31: 1293–1317.
20. Lozanovski VJ, Döhler B, Weiss KH, Mehrabi A, Süsal C. The Differential Influence of Cold Ischemia Time on Outcome After Liver Transplantation for Different Indications-Who Is at Risk? A Collaborative Transplant Study Report. *Front Immunol*. 2020;11: 892

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas da população em estudo

Características	Uso de RIS			p
	Total (%) n=156 (100)	Sim (%) n=122 (78,2)	Não (%) n=34 (21,8)	
Idade (anos), média ± DP	59 ± 7	59 ± 7	60 ± 6	0,258
Sexo masculino, n (%)	95 (61)	75 (61)	20 (59)	0,779
Infecção pelo VHC, n (%)	134 (86)	102 (84)	32 (94)	0,101
Nódulo único, n (%)	72 (46)	56 (46)	16 (47)	0,181
Sangramento (mL), média ± DP	2599 ± 1954	2652 ± 1978	2416 ± 1986	0,537
Unidades de concentrado de hemácias usadas, média ± DP	2 ± 2,6	1,8 ± 2,8	2 ± 2,2	0,609
Invasão vascular, n (%)	29 (19)	24 (20)	5 (15)	0,159
Escore MELD, mediana ± DP	12 ± 5	13 ± 5	12 ± 5	0,359
IMC, média ± DP	32 ± 8	34 ± 8	33 ± 8	0,125
Seguimento (meses), média ± DP	47 ± 38	45 ± 33	55 ± 51	0,186

RIS, recuperação intraoperatória de sangue; DP, desvio padrão; VHC, vírus da hepatite C; MELD, modelo para doença hepática em estágio terminal; IMC, índice de massa corporal.

Tabela 2a – Análise univariada para sobrevida global para todos os 156 pacientes com CHC (regressão de Cox)

	Hazard Ratio (95% IC)	p
Idade	0,993 (0,960 – 1,028)	0,708
Sexo	1,043 (0,528 – 2,061)	0,903
Infecção pelo HCV	1,353 (0,953 – 1,921)	0,091
Sangramento operatório	1,000 (1,000 – 1,000)	0,582
Unidades de concentrado de hemácias utilizadas	1,001 (1,000 – 1,002)	0,041
Unidades de plasma fresco utilizadas	1,019 (0,902 – 1,151)	0,762
CHC fora dos critérios de Milão segundo a patologia	2,177 (1,204 – 3,937)	0,010
CHC fora dos critérios de Milão segundo laudo da TC	1,560 (0,726 – 3,354)	0,255
Uso de RIS	0,897 (0,446 – 1,803)	0,761

IC, intervalo de confiança; VHC, vírus da hepatite C; CHC, carcinoma hepatocelular; TC, tomografia computadorizada de abdômen; RIS, recuperação intraoperatória de sangue.

Tabela 2b – Análise multivariada para sobrevida global de todos 156 pacientes com CHC (regressão de Cox)

	Hazard Ratio (95% IC)	p
Infecção pelo HCV	1,657 (0,777 – 3,531)	0,191
Unidades de concentrado de hemácias utilizadas	1,001 (0,999 – 1,002)	0,302
CHC fora dos critérios de Milão segundo a patologia	2,277 (1,191 – 4,352)	0,013

IC, intervalo de confiança; VHC, vírus da hepatite C; CHC, carcinoma hepatocelular.

Tabela 3a – Análise univariada para sobrevida livre de doença de todos os 156 pacientes com CHC (regressão de Cox)

	Hazard Ratio (95% IC)	p
Idade	0,989 (0,957 – 1,023)	0,534
Sexo	1,008 (0,576 – 1,763)	0,977
Infecção pelo VHC	1,754 (0,876 – 3,512)	0,113
Sangramento operatório	1,000 (1,000 – 1,000)	0,881
Unidades de concentrado de hemácias utilizadas	1,001 (1,000 – 1,002)	0,054
Unidades de plasma fresco utilizadas	1,039 (0,923 – 1,169)	0,528
CHC fora dos critérios de Milão segundo a patologia	2,511 (1,424 – 4,425)	0,010
CHC fora dos critérios de Milão segundo laudo da TC	1,373 (0,970 – 1,943)	0,074
Uso de RIS	0,890 (0,457 – 1,733)	0,731

IC, intervalo de confiança; VHC, vírus da hepatite C; CHC, carcinoma hepatocelular; TC, tomografia computadorizada de abdômen; RIS, recuperação intraoperatória de sangue.

Tabela 3b – Análise multivariada para sobrevida livre de doença para todos 156 pacientes com CHC (regressão de Cox)

	Hazard Ratio (95% IC)	p
Unidades de concentrado de hemácias utilizadas	1,046 (0,938 – 1,165)	0,420
CHC fora dos critérios de Milão segundo a patologia	2,294 (1,175 – 4,48)	0,015
CHC fora dos critérios de Milão segundo laudo da TC	1,217 (0,828 – 1,789)	0,318

IC, intervalo de confiança; VHC, CHC, carcinoma hepatocelular; TC tomografia computadorizada de abdômen.

Figura 1a - Sobrevida global para 156 pacientes adultos com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2001 e 2018.

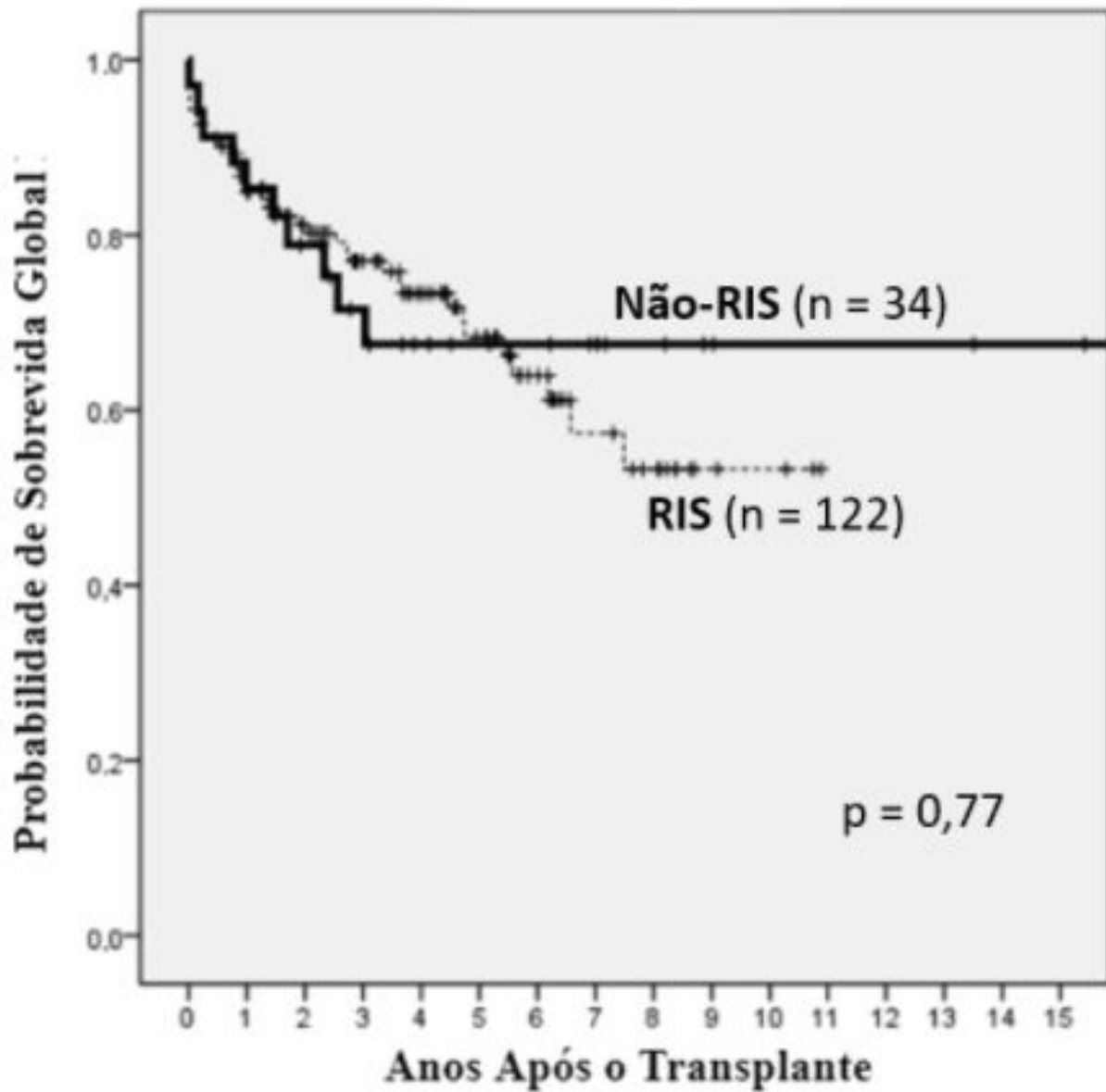


Figura 1b - Sobrevida livre de doença para 156 pacientes adultos com carcinoma hepatocelular submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 2001 e 2018.

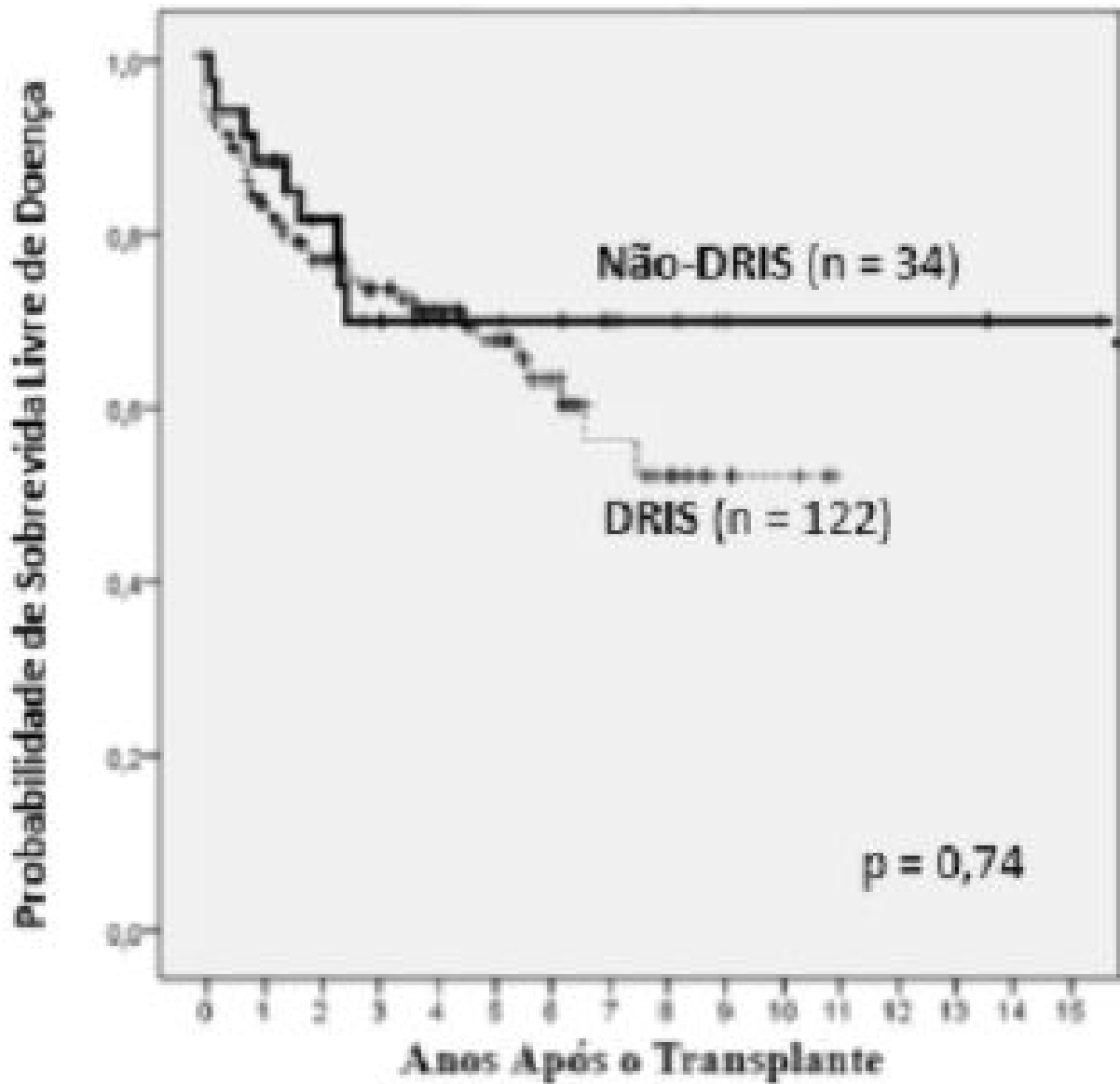


Figura 2a - Sobrevida global para 121 pacientes com carcinoma hepatocelular viável no explante.

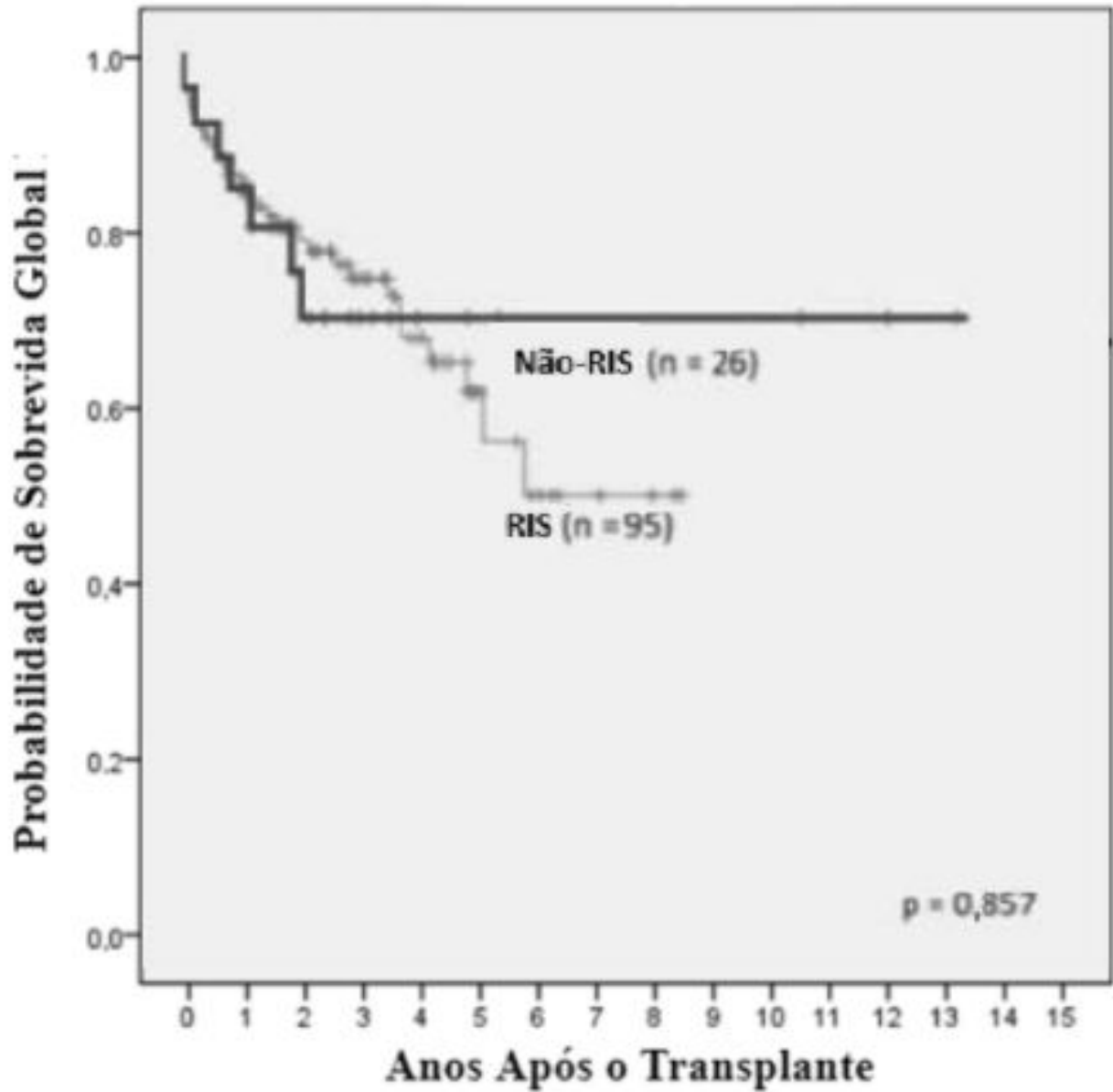


Figura 2b - Sobrevida livre de doença para 121 pacientes com carcinoma hepatocelular viável no explante.

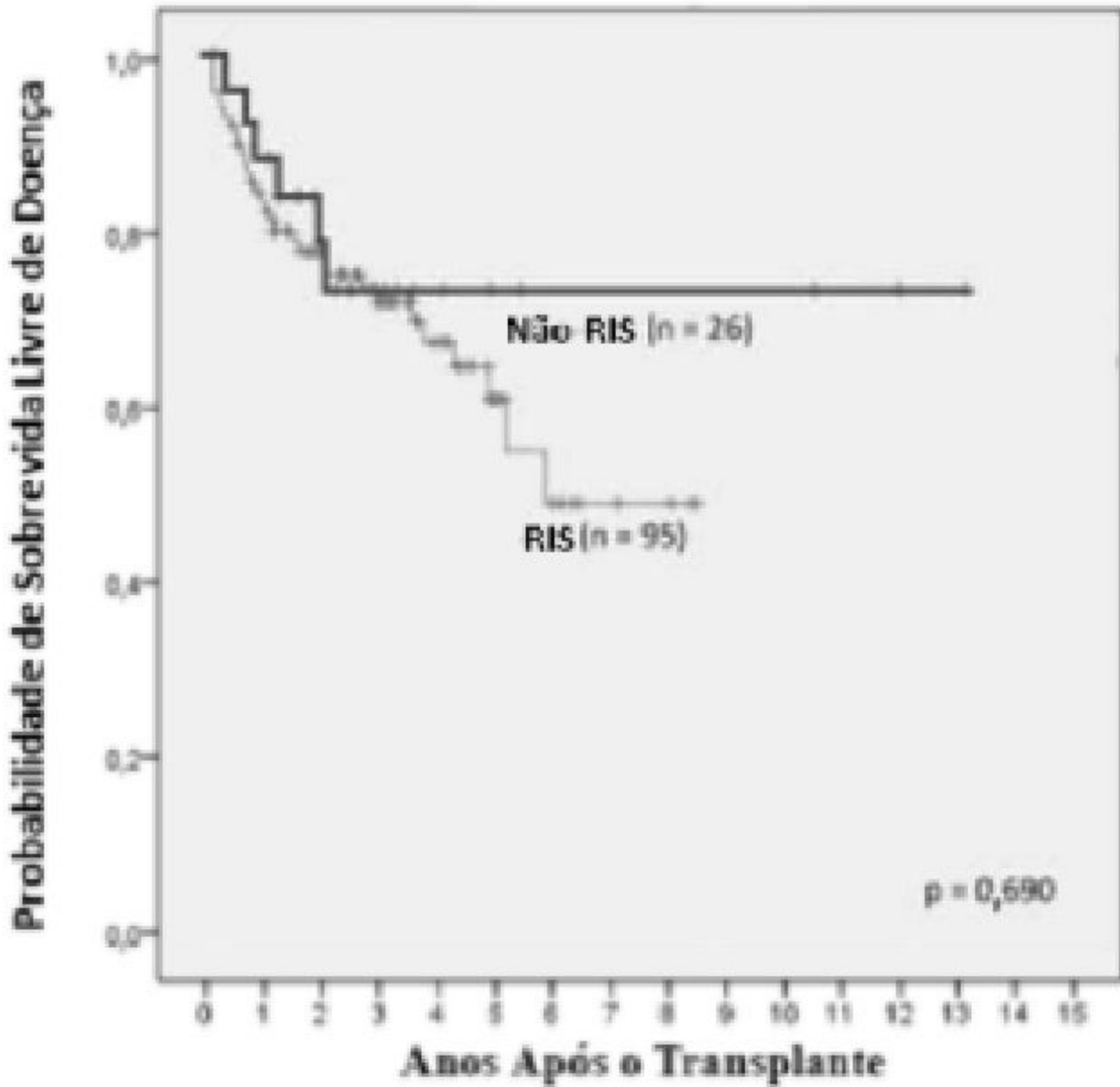


Figura 3a - Sobrevida global para 85 pacientes que sobreviveram ao quarto ano pós-transplante.

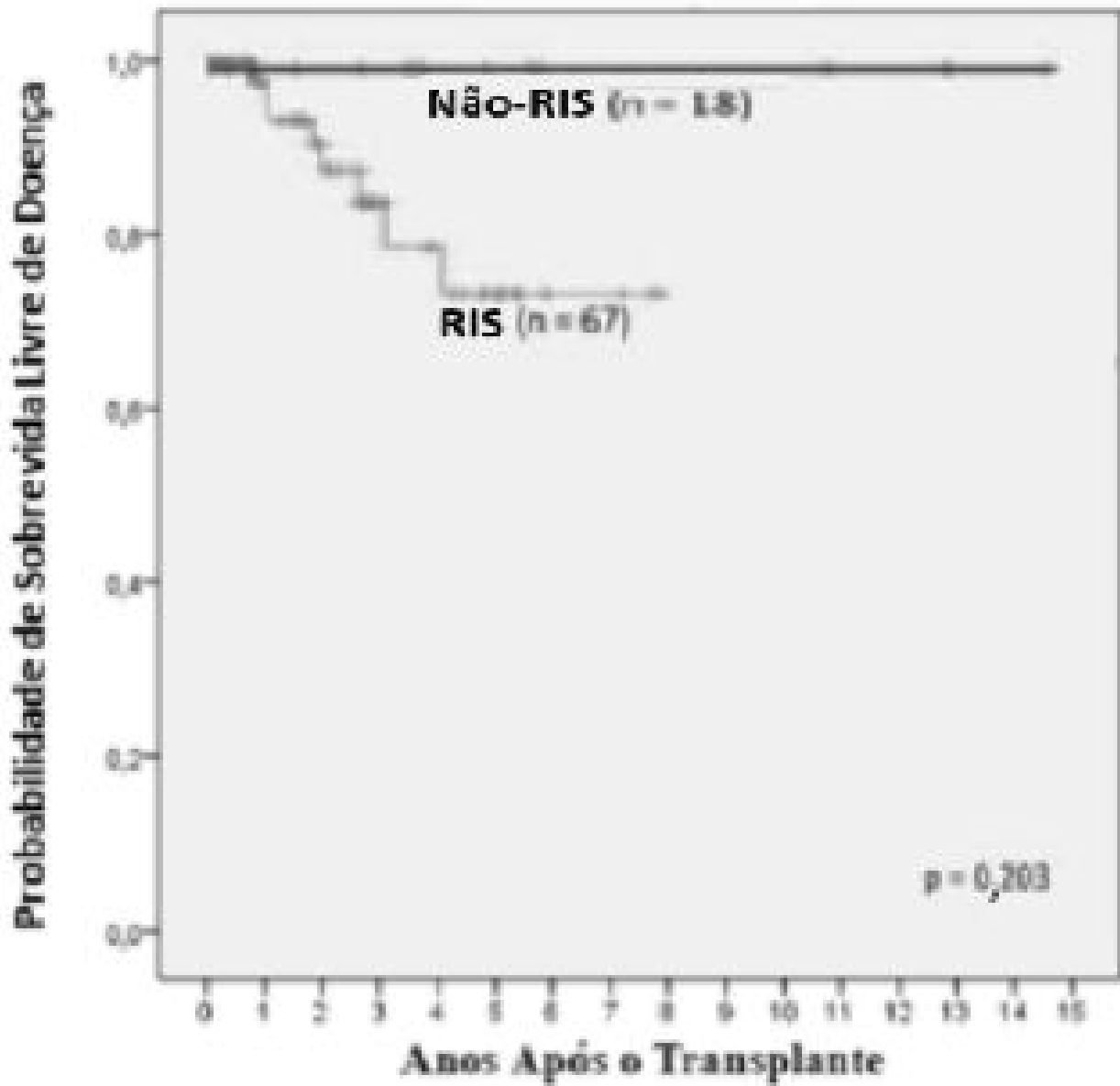


Figura 3b - Sobrevida livre de doença para 85 pacientes que sobreviveram ao quarto ano pós-transplante.

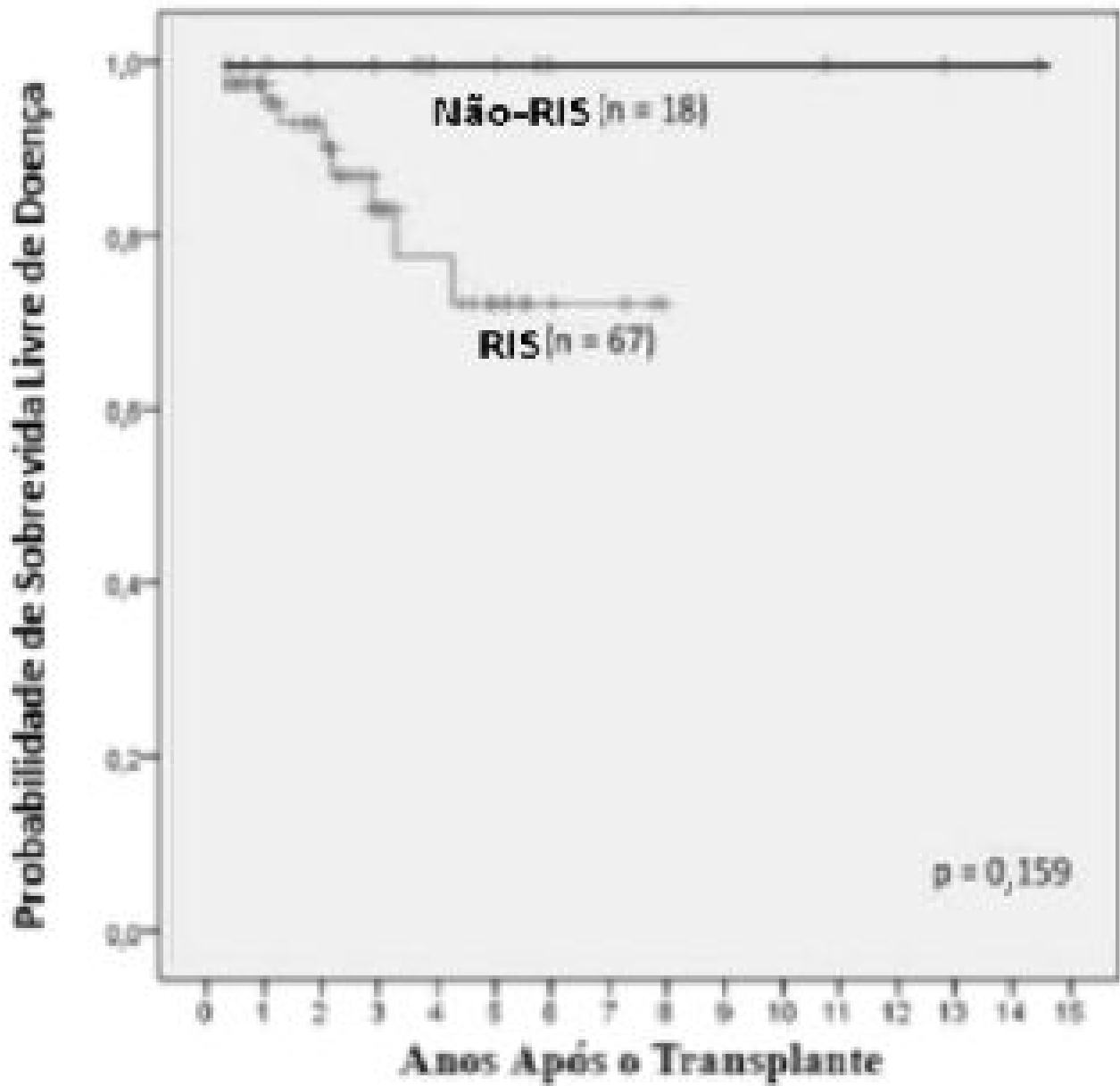


Figura Suplementar 1a - Sobrevida global para 68 pacientes que sobreviveram ao quinto ano pós-transplante.

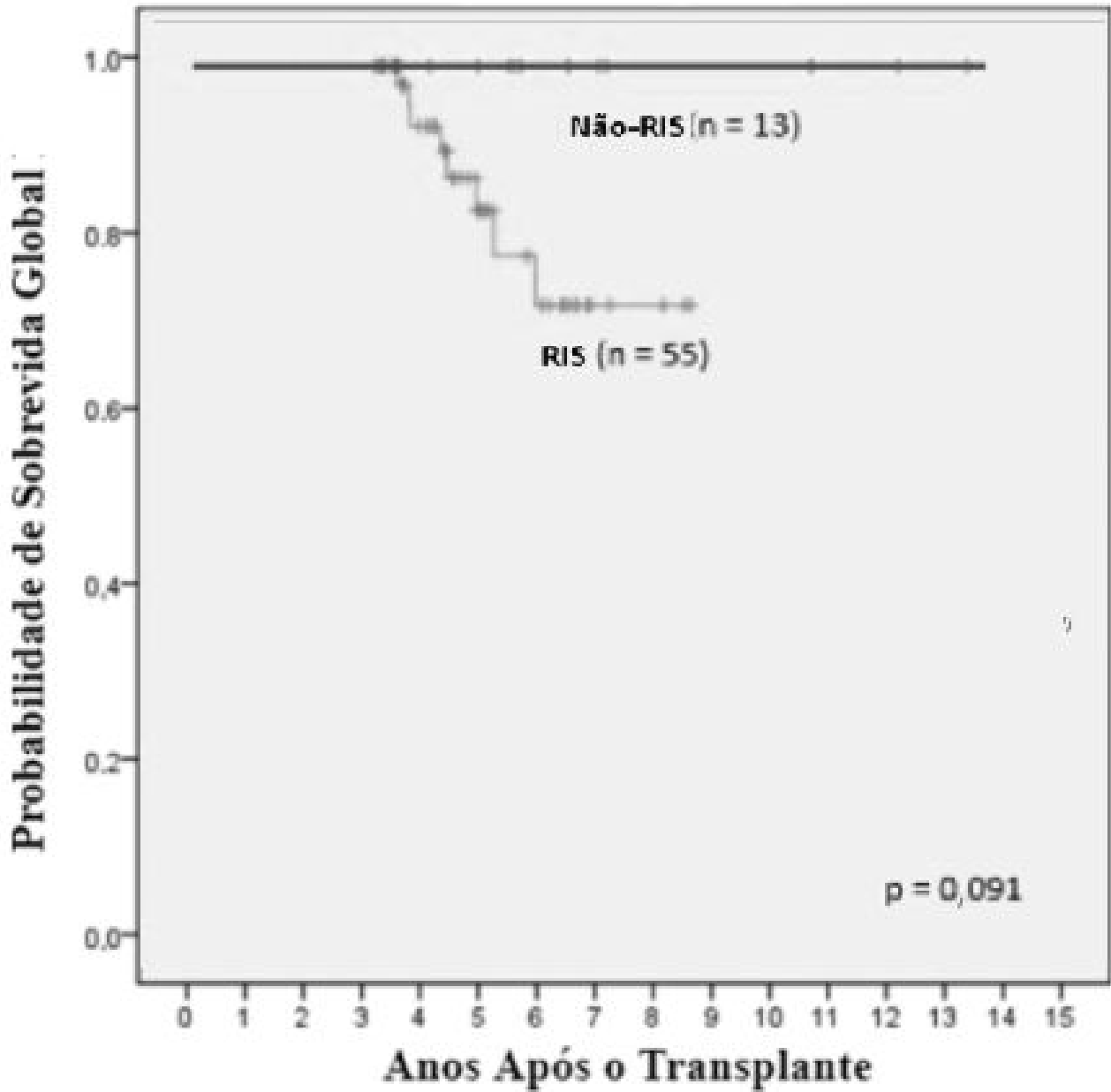


Figura Suplementar 1b - Sobrevida livre de doença para 68 pacientes que sobreviveram ao quinto ano pós-transplante.

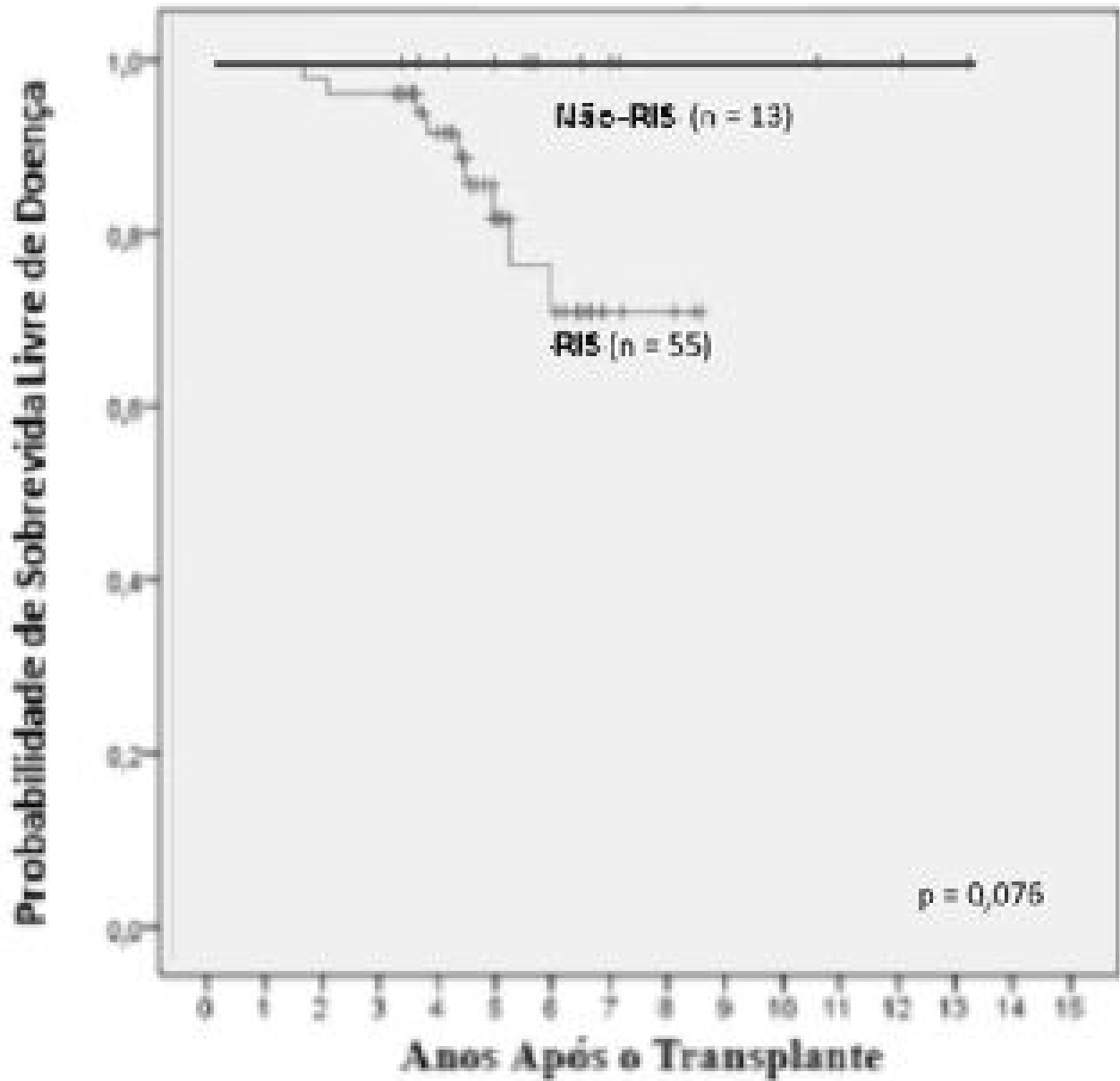


Figura Suplementar 2a - Sobrevida global para 50 pacientes que sobreviveram ao sexto ano pós-transplante.

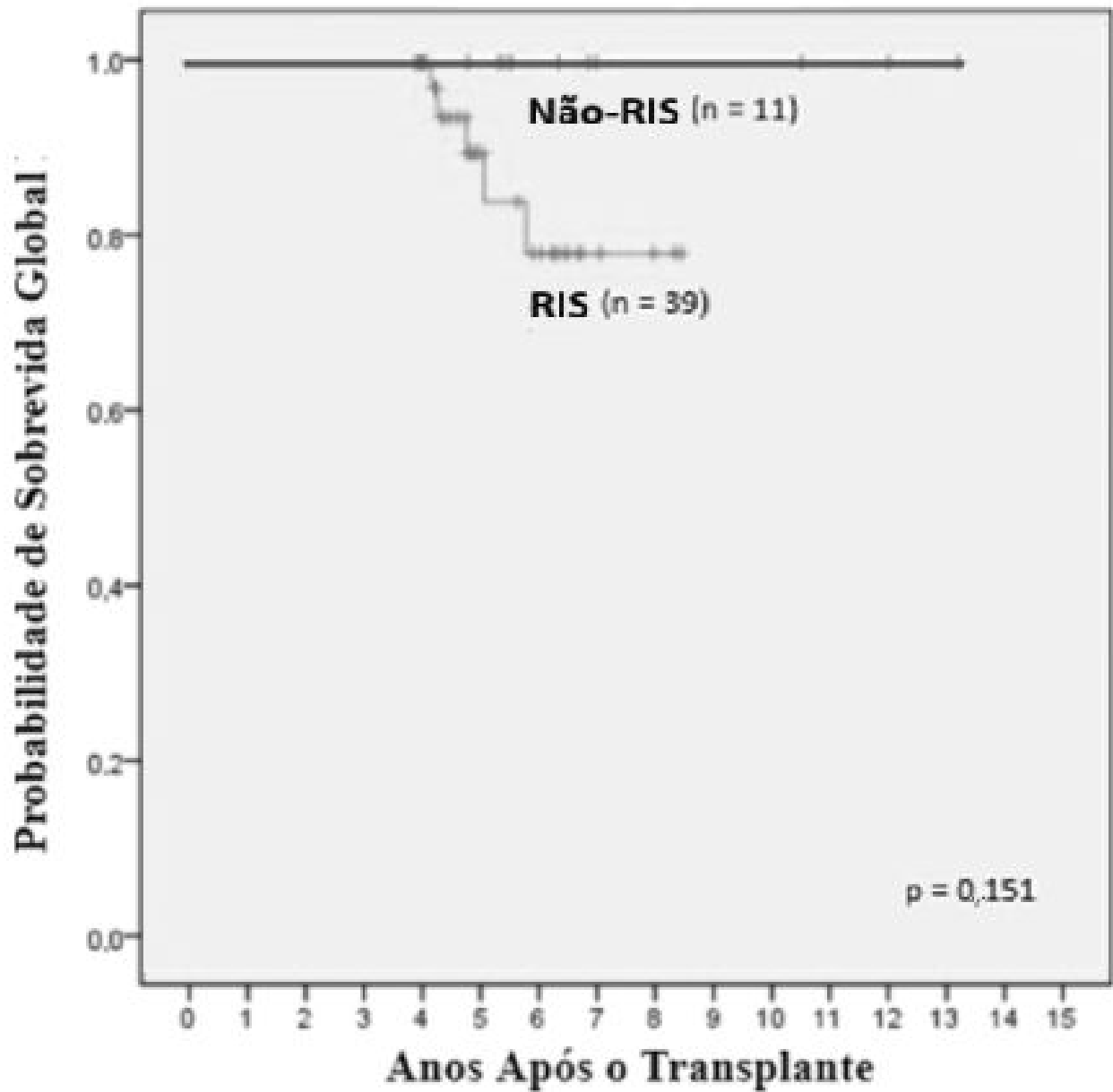
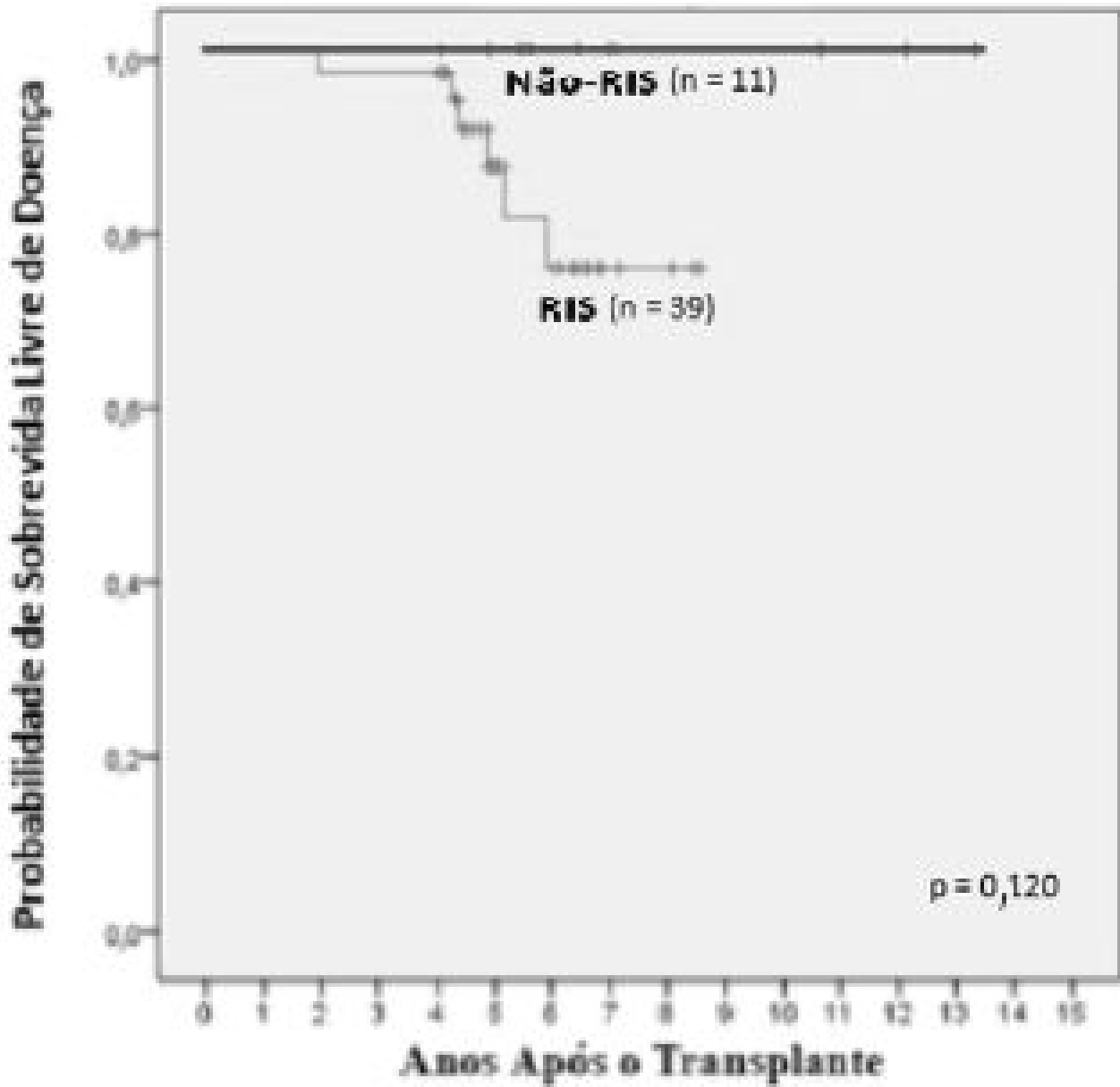


Figura Suplementar 2b - Sobrevida livre de doença para 50 pacientes que sobreviveram ao sexto ano pós-transplante.



5 ORIGINAL STUDY

IMPACT OF INTRAOPERATIVE BLOOD SALVAGE AND AUTOLOGOUS TRANSFUSION DURING LIVER TRANSPLANTATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Marcelo A. Pinto, Tomaz J. M. Grezzana-Filho, Aljamir D. Chedid, Ian Leipnitz, João E. Prediger, Mário R. Alvares-da-Silva, Alexandre de Araújo, Sofia Zahler, Bruno B. Lopes, Ângelo Z. D. Giampaoli, Cleber R. P. Kruel and Marcio F. Chedid

*Liver Transplant Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Medical School of UFRGS, Porto Alegre, Brazil*

Corresponding author: Prof. Dr. Marcio F. Chedid, MD, PhD. Liver and Pancreas Transplant and Hepatobiliary Surgery Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil. Address: Rua Ramiro Barcelos 2350, 6th Floor, Room 600. Porto Alegre, Brazil. Zip Code: 90035-903. Email: marciochedid@hotmail.com

ABSTRACT

PURPOSE: Intraoperative blood salvage (IBS) with autologous blood transfusion is controversial in liver transplantation (LT) for hepatocellular carcinoma (HCC). This study evaluated the role of IBS usage in LT for HCC.

METHODS: In a retrospective cohort study at a single center from 2002 to 2018, the outcomes of LT surgery for HCC were analyzed. Overall survival and disease-free survival of patients who received IBS were compared with those of who did not receive IBS. Cancer recurrence, length of hospital stay, post transplant complications and blood loss also were evaluated. The primary aim of this study was to evaluate overall mid-term and long-term survival (4- and 6-years, respectively)

RESULTS: Of the total 163 patients who underwent LT for HCC in the study period, 156 had complete demographic and clinical data, and were included in the study. IBS was used in 122 and not used in 34 patients. Ninety-five (60.9%) patients were men, and mean patient age was 58.5 ± 7.6 years. The overall 1-year, 5-year, and 7-year survival in the IBS group was 84.2%, 67.7%, and 56.8% vs. 85.3%, 67.5%, and 67.5% in the non-IBS group ($p=0.77$). The 1-year, 5-year, and 7-year disease-free survival in the IBS group was 81.6%, 66.5%, and 55.4% vs. 85.3%, 64.1%, and 64.1% in the non-IBS group ($p=0.74$). For patients without complete HCC necrosis ($n=121$), the 1-year, 5-year, and 7-year overall survival rates for those who received IBS ($n=95$) were 86.2%, 67.7%, and 49.6% vs. 84.6%, 70.0%, and 70.0% for 26 patients without IBS ($p=0.857$). For the same patients, the 1-year, 5-year, and 7-year disease-free survival in the IBS group was 84.0%, 66.8%, and 64.0% vs. 88.0%, 72.8%, and 72.8% in the non-IBS group ($p=0.690$).

CONCLUSION: IBS does not appear to be associated with worse outcomes in patients undergoing LT for HCC, even in the presence of viable HCC in the explant. There seems to be no reason to contraindicate the use of IBS in LT for HCC.

Key Words: Intraoperative blood cell salvage; Cell Saver; Hepatocellular carcinoma; Survival; Oncologic recurrence; Liver transplantation.

Core tip: Liver transplantation is a major operation and significant blood loss is likely to occur. IBS has shown benefits in this setting, but its use in oncologic patients is still controversial. This study shows the safety of IBS in liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

Authors' contributions: Marcelo A. Pinto, Tomaz J. M. Grezzana-Filho, Cleber R. P. Krueel and Marcio F. Chedid contributed to study conception and design; Marcelo A. Pinto, João E. Prediger, Sofia Zahler, Bruno B. Lopes, Ângelo Z. D. Giampaoli and Marcio F. Chedid contributed to data acquisition; Marcelo A. Pinto and Marcio F. Chedid contributed to data analysis and interpretation of the data; Marcelo A. Pinto, Cleber R. P. Krueel and Márcio F. Chedid drafted the manuscript; Marcelo A. Pinto, Tomaz J. M. Grezzana-Filho, Aljamir D. Chedid, Ian Leiphnitz, Mário R. Alvares-da-Silva, Alexandre de Araújo, Cleber R. P. Krueel and Marcio F. Chedid contributed to critical revision of the manuscript.

INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is a potentially curative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) within the Milan criteria [1]. As LT has potential for extensive bleeding, blood transfusions are often required [2]. Aiming to avoid complications related to allogeneic blood transfusion, efforts have been made to utilize autologous blood transfusions instead. In this scenario, intraoperative blood salvage (IBS) devices with autologous blood transfusion have been routinely used by several transplant teams worldwide [3]. However, it has been hypothesized that IBS carries a risk of malignant dissemination in oncologic patients [4].

Several studies have proven the safety of IBS in different types of malignancy [4-6]; nevertheless, very few prior studies have evaluated its use in LT for HCC [3]. The primary aim of this study was to evaluate overall mid-term and long-term survival (4- and 6-years, respectively) of use IBS plus autotransfusion in LT for HCC. The secondary aims of this study were to evaluate the overall cancer recurrence (analyzed by disease-free survival), length of hospital stay, post-transplant complications and blood loss.

PATIENTS AND METHODS

This study complies with ethical standards and was approved by the Institutional Review Board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (*Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação—GPPG HCPA*, protocol number 2018-0023). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was waived by the ethics committee because of the observational retrospective design of this study.

In a retrospective cohort study at a single center from 2002 to 2018, the outcome of LT surgery for HCC was analyzed. All consecutive adult patients undergoing first orthotopic LT for HCC at our institution between January 2002 and October 2018 were eligible for inclusion in this retrospective study. Pediatric recipients (aged <18 years), recipients of partial grafts (split livers and grafts from live donors), and patients who received simultaneous transplants (e.g., simultaneous liver and kidney transplants) were not included in this analysis. Because the mean waiting time for LT for HCC patients in our institution is 7 months [7], these patients are usually scheduled to undergo bridging therapies (transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation and/or percutaneous ethanol injection) while waitlisted for LT.

All transplants were performed using the piggyback technique (with preservation of the recipient vena cava). In this technique, only one inferior vena cava (IVC) anastomosis is necessary, as opposed to the IVC replacement technique that demands two IVC anastomoses—one caudal and another one other cranial to the liver graft. Additionally, as opposed to the IVC replacement technique, the piggyback technique spares the patient from the need for veno-venous bypass. In the piggyback technique, all the small venous liver tributaries to the retrohepatic IVC are individually ligated and severed close to the liver surface, and the three hepatic veins are clamped and severed next to their orifices in the liver surface. This allows preservation of the entire length of the retrohepatic portion of the IVC, which is not removed with the cirrhotic liver. The liver allograft contains the entire length of the donor's retrohepatic IVC. An anastomosis of the cranial stump of the

suprahepatic IVC of the liver graft to the stump of the three hepatic veins of the recipient is then performed, and the very short distal stump of the IVC of the liver graft is suture closed. Post-transplant immunosuppression was based on tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids. Fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets were administered as needed under thromboelastography guidance.

In general, the threshold for utilization of blood collected by the IBS device (autotransfusion) was of 1,000 mL (or occurrence of hemodynamic instability related to hypovolemia). The primary endpoint was overall post-LT survival. The secondary endpoints were HCC recurrence (evaluated by disease-free survival of the groups) and length of hospital stay. The IBS device used was the Cell Saver Elite Autotransfusion System® (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, USA) without leukocyte depletion filter.

All post-transplant complications were evaluated and recorded. These included biliary complications, hepatic artery thrombosis, portal vein thrombosis, infections, rejections, recurrence and others. Patients were followed until death or the end of the study period, at periodic appointments at the hospital outpatient clinic, where they were evaluated clinically and complications were recorded. Patients underwent periodic post-LT appointments including laboratory exams and yearly abdominal and chest CT scans. No patient was lost to follow-up during the study period.

The sample size calculation considered an alpha error of 0.05, a study power of 80%, a proportion of 30% of patients who did not use IBS and a relative risk of 2.5. This yielded a minimum sample size of 113 patients in the study: 79 in the group using IBS and 34 in the control group. The study population was 156 patients, thus exceeding the calculated minimum sample size. Of this total, the IBS device was used in 122 patients and not used in the remaining 34 patients, which also is consistent with the sample size calculation.

Survival was estimated by the Kaplan–Meier method and compared between groups by the log-rank test. Categorical variables were compared by the chi-square test. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of data distribution for continuous variables, which were compared by the Mann-Whitney *U* test or *t* test as appropriate. Cox proportional-hazards regression models were used for univariate and multivariate analyses. For overall post-transplant survival and also for disease-free survival, variables with a *p*-value of less than 0.1 were pulled into multivariate Cox proportional-hazards regression models to identify independent risk factors (factors with a *p*-value < 0.05). For all the other analyses, a *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using SPSS 18.0 for Windows®.

RESULTS

Of 163 patients who underwent first LT for HCC in the study period, 7 with missing data were excluded, resulting in a total of 156 patients included in this study. Of these, 122 received IBS and 34 did not receive IBS. The demographic and clinical data of the sample are shown in Table 1.

Overall, 95 patients (60.9%) were men, and mean patient age was 58.5±7.6 years. Hepatitis C virus (HCV) infection was present in 134 (85.3%) patients. Mean calculated Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was 12 (range 6 – 43). The MELD score

is calculated using a logarithmic equation based on three biochemical variables serum bilirubin, serum creatinine, and the international normalized ratio of prothrombin time). MELD score can predict 90-day mortality among patients with cirrhosis. Waitlisted patients were ranked for LT based on their MELD scores. Prior to LT, monitoring of MELD score was performed periodically with repeat laboratory tests. A higher (artificial MELD score, the so-called appealed MELD score) is granted to patients with HCC under the Milan Criteria and few other specific conditions related to disease severity. Although HCC patients included in this study were ranked for LT based on their appealed MELD score, the calculated (rather than the appealed) MELD score was analyzed herein.

The overall 1-year, 3-year, 5-year, and 7-year survival rates in the IBS group were 84.2%, 76.3%, 67.7%, and 56.8% vs. 85.3%, 71.5%, 67.5%, and 67.5% in the non-IBS group ($p=0.77$) (figure 1a). The 1-year, 3-year, 5-year, and 7-year disease-free survival rates in the IBS group were 81.6%, 71%, 66.5%, and 55.4% vs. 85.3%, 64.1%, 64.1%, and 64.1% in the non-IBS group ($p=0.74$) (figure 1b).

The median hospital stay was 13 days in the IBS group vs. 15 days in the non-IBS group ($p=0.4$). Post-transplant complications were evaluated and recorded. There were 23 (14.7%) biliary complications, 14 (8.97%) hepatic artery thromboses, and 16 (10.3%) portal vein thromboses; 41 patients (26.3%) underwent reoperation, 4 (2.6%) of those for the treatment of postoperative hemoperitoneum. A total of 46 patients (29.5%) had infectious complications. The incidence of acute rejection was 28.2% (44 patients).

A total of 113 (72.4%) patients received bridging therapies before LT, 90 (79.7%) in the IBS group and 23 (20.3%) in the non-IBS group. Of all patients who received bridging therapies, 34 (30.1%) had complete necrosis detected in the explant, 27 in the IBS group and 7 in the non-IBS group; the remaining 79 (69.9%) patients did not achieve complete necrosis (63 in the IBS group and 16 in the non-IBS group).

Overall, 121 (77.6%) patients had viable HCC on histopathological examination of the explanted liver. Of those, 42 had not received any bridging therapies, and the remaining 79 had undergone bridging therapies, but had not achieved complete necrosis. In the subgroup of 121 patients who had viable tumor in the explanted liver, the 1-year, 3-year, 5-year, and 7-year overall survival rates for those who received IBS ($n=95$) were 86.2%, 67.7% and 49.6% vs. 84.6%, 70.0% and 70.0% for the 26 patients who did not receive IBS ($p=0.857$) (figure 2a). Analyzing the subgroup of patients without complete HCC necrosis, the 1-year, 3-year, 5-year, and 7-year disease-free survival rates for those who received IBS were 84.0%, 74.5, 66.8% and 64.0% vs. 88.0%, 72.8, 72.8%, and 72.8% for those who did not receive IBS ($p=0.69$) (figure 2b).

Univariate analysis using Cox proportional regressions were performed to identify variables associated with decreased overall LT survival (Table 2a). HCC outside the Milan criteria on pathology report [(HR = 2.177, 95%CI = 1.204 - 3.937), ($p=0.010$)], HCV infection [HR=1.353, 95%CI=0.953-1.921, ($p=0.091$)] and transfusion of RBC units [HR = 1.001, 95%CI=1.000-1.002, ($p=0.041$)] were associated to decreased overall post-LT survival on univariate analysis. HCC outside Milan Criteria on the pathology report [HR=2.277, 95%CI=1.191–4.352, ($p=0.013$)] was the only variable associated to decreased overall post-LT survival on multivariate analysis (Table 2b).

Univariate analysis using Cox proportional regressions were performed to identify variables associated with decreased disease-free LT survival (Table 3a). HCC outside the

Milan criteria on pathology report [(HR=2.511, 95%IC=1.424 – 4.425, ($p=0.010$)], HCC outside the Milan criteria on pre-transplant CT scan [HR=1.373, 95%CI=0.970-1.943, ($p=0.074$)] and transfusion of RBC units [HR=1.001, 95%CI=1.000-1.002, ($p=0.054$)] were associated to decreased disease-free post-LT survival on univariate analysis. HCC outside the Milan criteria on pathology report [(HR=2.294, 95%IC=1.175 – 4.48, ($p=0.010$)] was the only variable associated to decreased disease-free post-LT survival on multivariate analysis (Table 3b).

We decided to proceed with an analysis focused on mid- and long-term survivals. For these analyses, only the 85 patients who had completed the third post-transplant follow-up year were included. There was no statistical difference between groups in overall survival starting at the beginning of the fourth post-transplant year ($p=0.203$) (figure 3a). Similarly, there was no statistical difference in disease-free survival between groups starting at the beginning of the fourth post-transplant year ($p=0.159$) (figure 3b).

The same analyses were performed each having the beginning of the fifth and sixth post-transplant years as starting points (Supplementary figures). For the analysis of overall survival starting at the beginning of the fifth post-transplant year ($n=68$), the p -value of the Log-rank test was 0.091 (Supplementary Figure 1a). Similarly, the p -value of the disease-free survival analysis was 0.076 (Supplementary Figure 1b).

For the analysis of overall survival starting at the beginning of the sixth post-transplant year ($n=50$), the p -value of the Log-rank test was 0.151 (Supplementary Figure 2a). Similarly, the p -value of the disease-free survival analysis was 0.120 (Supplementary Figure 2b).

HCC recurred in 16 of the total 156 patients (10.25%) during the follow-up period. Thirteen of those recurrences occurred in the IBS group, and the other 3 recurrences were in the non-IBS group ($p=0.76$). Six of the 16 recurrences occurred during the first post-transplant year (37.5%).

DISCUSSION

This study evaluated 156 consecutive patients undergoing LT for HCC at a single center. The majority of the patients (85%) had HCV-related HCC. The post-transplant overall survival and disease-free survival rates did not differ between the 122 patients who received IBS during LT and the 33 patients who did not receive IBS. Cox proportional hazard regressions confirmed those findings. In addition, overall survival and disease-free survival also were similar in the IBS and non-IBS groups for the subset of patients with viable HCC at the time of transplant. The latter finding has never been reported before. The present study also has the longest mean follow-up period to date in the evaluation of the use of IBS in patients undergoing LT for HCC (47.4 months). This is a significant finding for the assessment of long-term disease-free survival. The similar overall survival and disease-free survival rates found in this study are consistent with those in the existing literature [3,8,9].

To date, three clinical studies have been conducted to evaluate the oncologic safety of IBS in LT for HCC [3,8,9], one with a small sample size and the two other ones with more representative samples. In a cohort of 49 patients, 31 who received IBS blood and 16 who did not, Muscari et al. [9] showed similar patient survival after LT for HCC in the IBS and non-IBS groups. The same findings were reported by Foltys et al. in a study with

136 patients (40 using IBS and 96 in the control group) [8] and by Araujo et al. in a cohort of 158 patients (122 in the IBS group and 36 in the non-IBS group) [3]. Although these studies point to the safety of IBS in this setting, they suggested that further studies would be necessary to confirm the findings.

Although three prior studies and a meta-analysis have found no difference in survival after LT for HCC between patients receiving vs. not receiving IBS [3,4,8–10], there is still no consensus on the use of IBS in patients undergoing LT for HCC. The available guidelines do not contraindicate the use of IBS in patients with cancer [5,9,11–13]. Nevertheless, several transplant teams worldwide do not use IBS in LT for HCC. Since randomized controlled trials (RCTs) are difficult to conduct in this setting, we believe that our study, especially taking into account the analysis performed only with patients with viable HCC, may be useful in clarifying the issue.

The present study is the first to detect similar overall survival and disease-free survival in IBS and non-IBS groups for a subset of patients with viable HCC at the time of transplant. These analyses were performed after excluding patients with complete response of HCC to bridging therapies. The importance of analyzing this subgroup is that, by excluding patients with complete HCC necrosis, all patients in the group would have, at least in theory, the potential for reintroducing malignant cells in the bloodstream during the use of IBS. Therefore, finding no difference between the IBS and non-IBS groups in this subgroup analysis reinforces the safety profile of IBS in the setting of LT for HCC.

IBS has the potential to reduce costs related to LT [14]. In addition, an LT study evaluating patients without HCC has demonstrated that the use of IBS can reduce surgical infection rates [14]. The cost of transfusing one RBC pack at our hospital is US\$ 100, while the cost of utilizing the Cell Saver device is US\$ 400 per patient. In other words, the use of the Cell Saver device is equivalent to utilizing 4 RBC packs. Therefore, it is uncertain whether Cell Saver utilization would actually be cost effective. However, chronically ill patients—such as cirrhotic patients—who sometimes have received several blood transfusions sometimes demonstrate alloreactivity against several blood donors in the blood bank. In some instances and depending on the availability of blood, it may be hard to find compatible blood components for those patients. Finally, the stock of blood components in the hospital blood bank may sometimes be depleted.

This study has some limitations inherent to its retrospective nature. However, it was based on a prospectively maintained database. Non-randomization is another potential limitation of the present study. However, the threshold for utilization of blood collected by the IBS (autotransfusion) was a intraoperative blood loss of 1,000cc or more (or occurrence of hemodynamic instability related to hypovolemia or anemia). Thus, group distribution obeyed a general rule, with patients who underwent the more complicated LT operations being generally subject to autotransfusion. Therefore, even with the allocation of potentially sicker patients to the IBS group, the use of IBS with autotransfusion was not related to short-term or long-term adverse outcomes. Another potential limitation of this study is that it is a single-center analysis. However, although institutional issues may have some influence on external validity, the fact that all patients were treated by the same surgical team strengthens the homogeneity of the sample, increasing the internal validity of the study and preventing some biases.

The preponderance of HCV infection as the cause of HCC in our sample reflects the high prevalence of HCV infection in the state of Rio Grande do Sul, where the study was conducted in Brazil [15], and differs from that of most populations on the LT waiting list worldwide. This may potentially compromise the external validity of the study. However, HCV infection remains the leading etiology of end-stage liver disease in patients undergoing LT in the Western world [16,17]. Thus, studying HCC triggered by HCV infection is still very relevant. Moreover, the two other prior studies evaluating HCC-LT populations with a much lower prevalence of HCV infection [9,18], have not found any deleterious association of IBS use with patient survival. In these two previous studies, the presence of patients with complete HCC necrosis in the sample had the potential to induce a type 2 error, due to the inclusion of patients without viable malignant cells in the explant, which can reduce a possible risk of reinfusion of malignant cells with the use of IBS.

The survival rates at 5 years shown in this study, ranging from 66.2 to 71.3% are slightly lower than those of the LT series published. However this can be explained by the high HCV infection rate in the sample. The 2018 annual report of the European Liver Transplant Registry revealed a 5-year survival rate of 64% for patients with HCV infection [19]. Another large retrospective study showed that HCV infection is the main risk factor for graft loss due to prolonged cold ischemia [20].

In summary, the present study does not contradict the prior evidence that suggests that use of IBS in LT for HCC is a safe practice. It also provides additional information on the safety of IBS in the subgroup of patients undergoing LT for viable HCC. RCTs aimed at evaluating the safety of IBS in LT for HCC are difficult to perform. Therefore, based on the few previous studies and on the present study, the authors believe that the use of IBS does not appear to offer any relevant potential for HCC dissemination or recurrence after LT even in the presence of viable HCC at the time of transplant.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:

DISCLOSURE: The authors have no conflicts of interest to disclose.

RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS (ETHICAL APPROVAL): This study complies with ethical standards and was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Institutional Review Board (*Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação—GPPG HCPA*). (2018-0023) All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

INFORMED CONSENT: Informed consent was waived by the ethics committee because this is an observational retrospective study.

FUNDING: This study was supported by the Hospital de Clinicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE/HCPA, grant number 2018-0023).

REFERENCES

1. Byam J, Renz J, Millis JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013;2: 22–30.
2. Chidananda Swamy M. Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth.* 2014;58: 647–651.
3. Araujo RL, Pantanali CA, Haddad L, Rocha Filho JA, D’Albuquerque LAC, Andraus W. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J Gastrointest Surg.* 2016;8: 161–168.
4. Dzik WH, Sherburne B. Intraoperative blood salvage: medical controversies. *Transfus Med Rev.* 1990;4: 208–235.
5. Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, Evans E, Guckian-Fisher M, McCrossan R, et al. Association of Anaesthetists guidelines: cell salvage for peri-operative blood conservation 2018. *Anaesthesia.* 2018;73: 1141–1150.
6. Lyon TD, Ferroni MC, Turner RM, Jones C, Jacobs BL, Davies BJ. Short-term Outcomes of Intraoperative Cell Saver Transfusion During Open Partial Nephrectomy. *Urology.* 2015. pp. 1153–1158. doi:10.1016/j.urology.2015.09.008
7. Chedid MF, Scaffaro LA, Chedid AD, Maciel AC, Cerski CTS, Reis MJ, et al. Transarterial Embolization and Percutaneous Ethanol Injection as an Effective Bridge Therapy before Liver Transplantation for Hepatitis C-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology Research and Practice.* 2016. pp. 1–5. doi:10.1155/2016/9420274
8. Foltys D, Zimmermann T, Heise M, Kathes M, Lautem A, Wisser G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma--is there a risk of recurrence caused by intraoperative blood salvage autotransfusion? *Eur Surg Res.* 2011;47: 182–187.
9. Muscari F, Suc B, Vigouroux D, Duffas J-P, Miguères I, Mathieu A, et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? *Transpl Int.* 2005;18: 1236–1239.
10. Frietsch T, Steinbicker AU, Hackbusch M, Nguyen XD, Dietrich G. [Safety of cell salvage in tumor surgery : Systematic review with meta-analysis]. *Anaesthesist.* 2020;69: 331–351.
11. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2010;105: 401–416.
12. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the “Seville Document.” *Blood Transfus.* 2013;11: 585–610.

13. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017. pp. 332–395. doi:10.1097/eja.0000000000000630
14. Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, Muiesan P, Bowles MJ, Rela M, et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation*. 2006;81: 536–540.
15. Chedid MF, Krueel CRP, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, Krueel CDP, et al. HEPATOCELLULAR CARCINOMA: DIAGNOSIS AND OPERATIVE MANAGEMENT. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30: 272–278.
16. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017;62: 2915–2922.
17. Chedid MF. Nonalcoholic Steatohepatitis: The Second Leading Indication for Liver Transplantation in the USA. *Digestive diseases and sciences*. 2017. pp. 2621–2622.
18. Foltys D, Zimmermann T, Heise M, Kathes M, Lautem A, Wisser G, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma – Is There a Risk of Recurrence Caused by Intraoperative Blood Salvage Autotransfusion. *European Surgical Research*. 2011. pp. 182–187. doi:10.1159/000330746
19. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31: 1293–1317.
20. Lozanovski VJ, Döhler B, Weiss KH, Mehrabi A, Süsal C. The Differential Influence of Cold Ischemia Time on Outcome After Liver Transplantation for Different Indications-Who Is at Risk? A Collaborative Transplant Study Report. *Front Immunol*. 2020;11: 892.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of the study population

Characteristics	IBS use			p-value
	Total (%) n=156 (100)	Yes (%) n=122 (78.2)	No (%) n=34 (21.8)	
Age (years), mean ± SD	59 ± 7	59 ± 7	60 ± 6	0.258
Male sex, n (%)	95 (61)	75 (61)	20 (59)	0.779
HCV infection, n (%)	134 (86)	102 (84)	32 (94)	0.101
Single tumor, n (%)	72 (46)	56 (46)	16 (47)	0.181
Bleeding (mL), mean ± SD	2599 ± 1954	2652 ± 1978	2416 ± 1986	0.537
RBC units used, mean ± SD	2 ± 2.6	1.8 ± 2.8	2 ± 2.2	0.609
Vascular invasion, n (%)	29 (19)	24 (20)	5 (15)	0.159
MELD score, median ± SD	12 ± 5	13 ± 5	12 ± 5	0.359
BMI, mean ± SD	32 ± 8	34 ± 8	33 ± 8	0.125
Follow-up (months), mean ± SD	47 ± 38	45 ± 33	55 ± 51	0.186

IBS, intraoperative blood salvage; SD, standard deviation; HCV, hepatitis C virus; RBC, red blood cell; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; BMI, body mass index.

Table 2a – Univariate analysis for overall survival of all 156 patients with HCC (Cox regression)

	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Age	0.993 (0.960 – 1.028)	0.708
Gender	1.043 (0.528 – 2.061)	0.903
HCV infection	1.353 (0.953 – 1.921)	0.091
Operative bleeding	1.000 (1.000 – 1.000)	0.582
RBC units	1.001 (1.000 – 1.002)	0.041
Fresh plasma units	1.019 (0.902 – 1.151)	0.762
HCC outside Milan Criteria, pathology report	2.177 (1.204 – 3.937)	0.010
HCC Milan out at CT scan	1.560 (0.726 – 3.354)	0.255
IBS use	0.897 (0.446 – 1.803)	0.761

Table 2b – Multivariate analysis for overall survival of all 156 patients with HCC (Cox regression)

	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
HCV infection	1.657 (0.777 – 3.531)	0.191
RBC units	1.001 (0.999 – 1.002)	0.302
HCC outside Milan Criteria, pathology report	2.277 (1.191 – 4.352)	0.013

Table 3a – Univariate analysis for disease-free survival of all 156 patients with HCC (Cox regression)

	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value
Age	0.989 (0.957 – 1.023)	0.534
Gender	1.008 (0.576 – 1.763)	0.977
HCV infection	1.754 (0.876 – 3.512)	0.113
Operative bleeding	1.000 (1.000 – 1.000)	0.881
RBC units	1.001 (1.000 – 1.002)	0.054
Fresh plasma units	1.039 (0.923 – 1.169)	0.528
HCC outside Milan Criteria, pathology report	2.511 (1.424 – 4.425)	0.010
HCC outside Milan Criteria, CT scan	1.373 (0.970 – 1.943)	0.074
IBS use	0.890 (0.457 – 1.733)	0.731

Table 3b – Multivariate analysis for disease-free survival of all 156 patients with HCC (Cox regression)

	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value
RBC units	1.046 (0.938 – 1.165)	0.420
HCC outside Milan Criteria, pathology report	2.294 (1.175 – 4.48)	0.015
HCC Milan out at CT scan	1.217 (0.828 – 1.789)	0.318

Figure 1a - Overall survival for 156 adult patients with hepatocellular carcinoma who underwent liver transplantation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2001 to 2018.

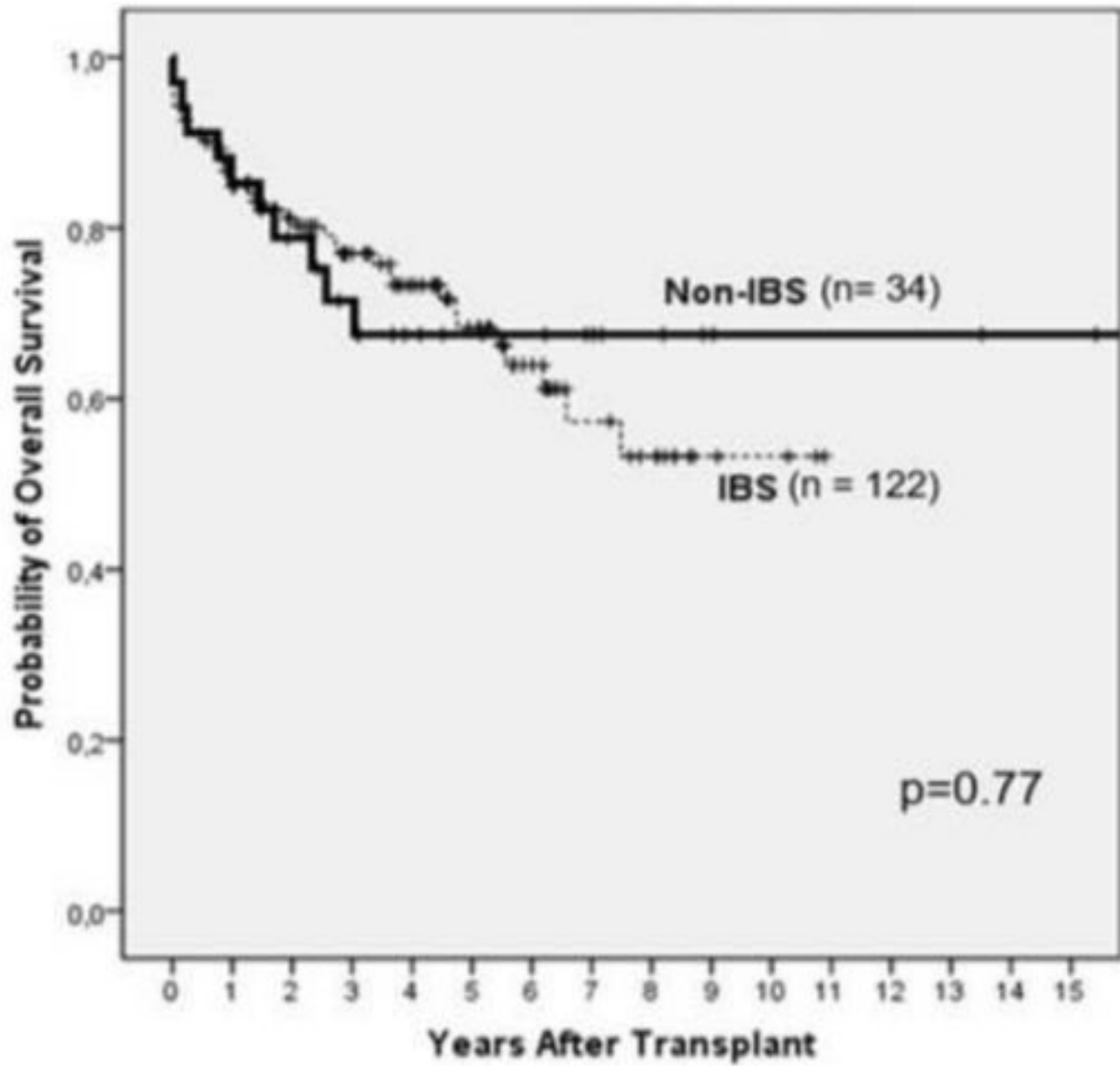


Figure 1b - Disease-free survival for 156 adult patients with hepatocellular carcinoma who underwent liver transplantation at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2001 to 2018.

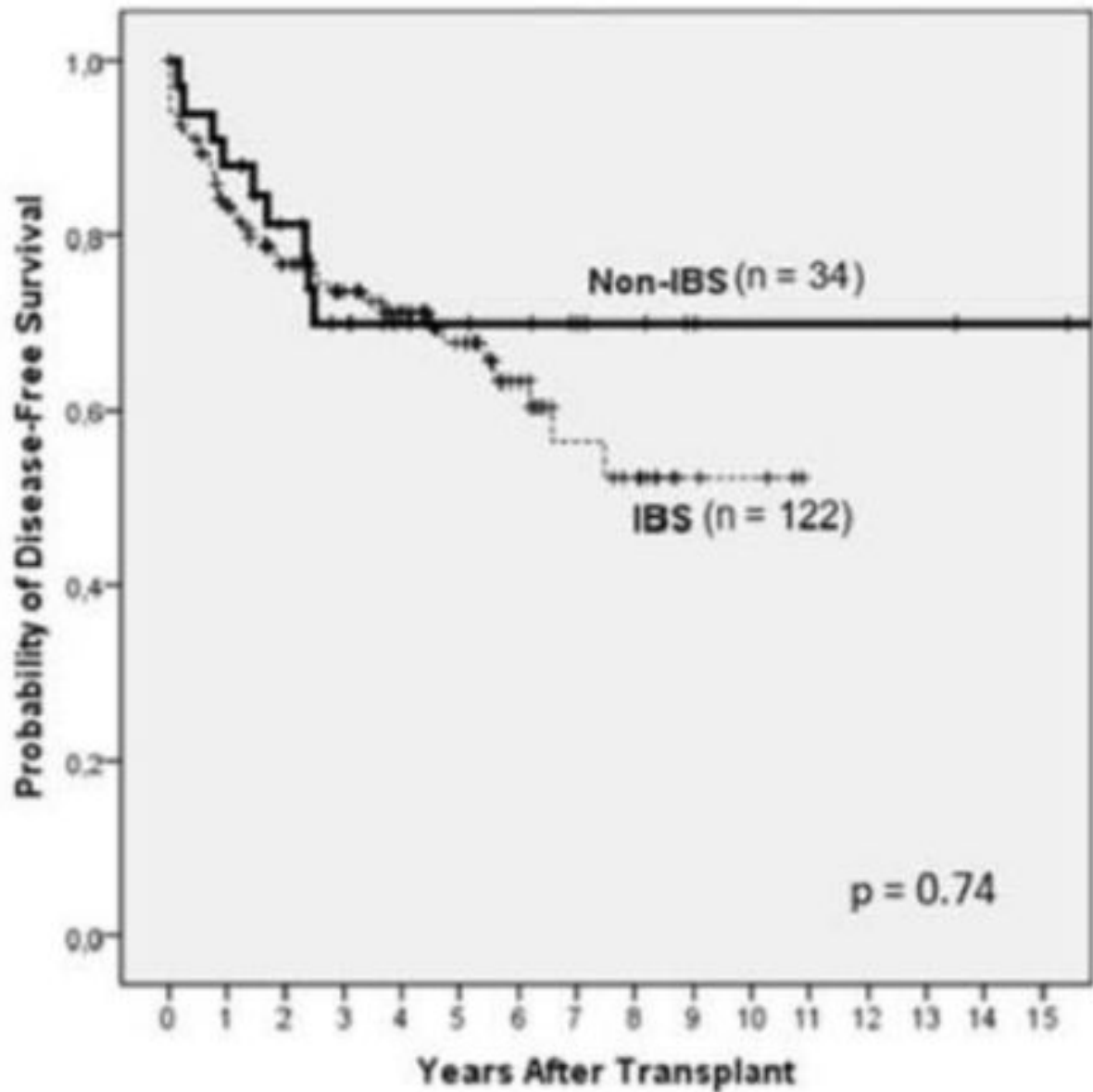


Figure 2a - Overall survival for 121 patients who had viable hepatocellular carcinoma in the explant.

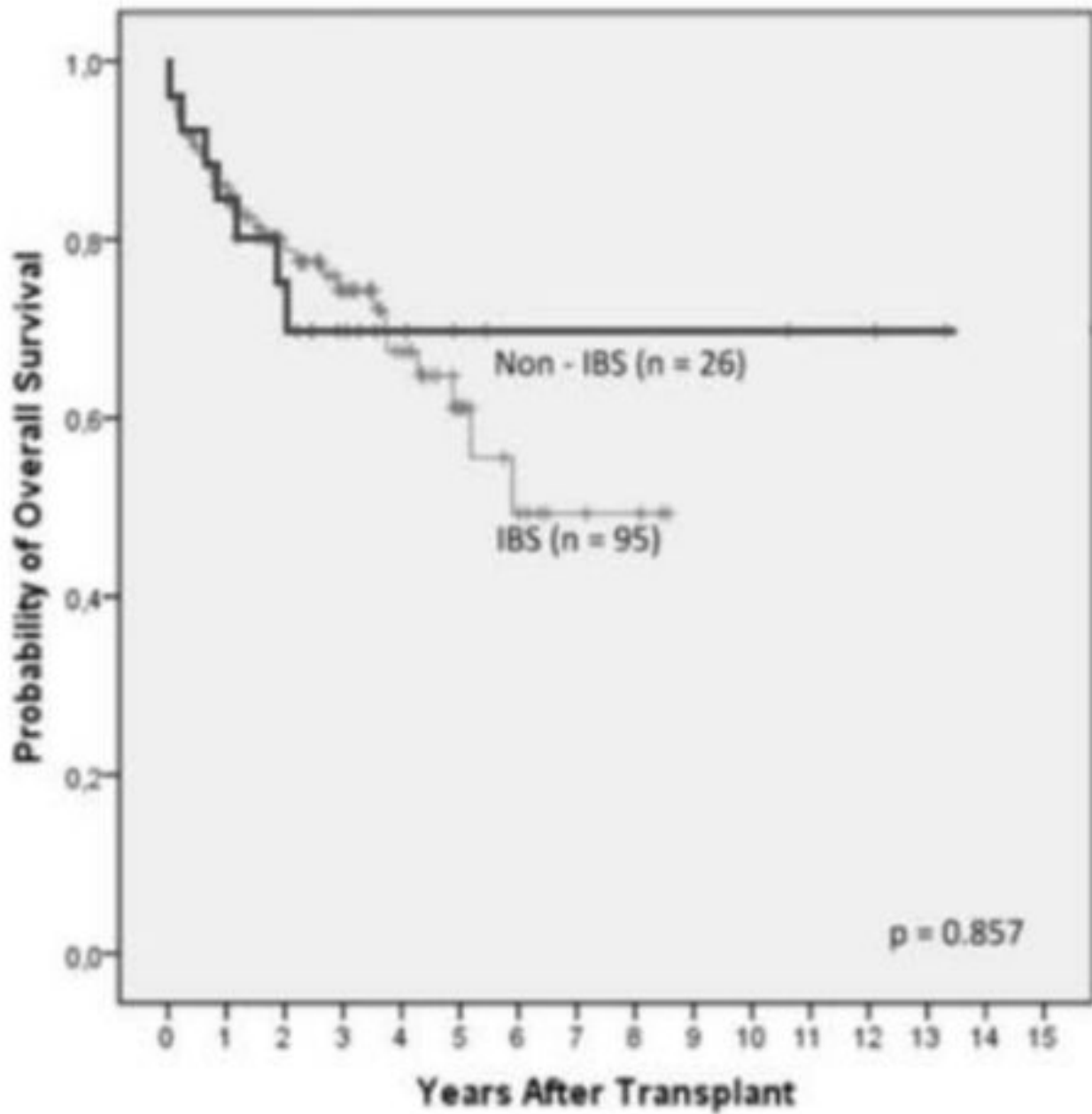


Figure 2b - Disease-free survival for 121 patients who had viable hepatocellular carcinoma in the explant.

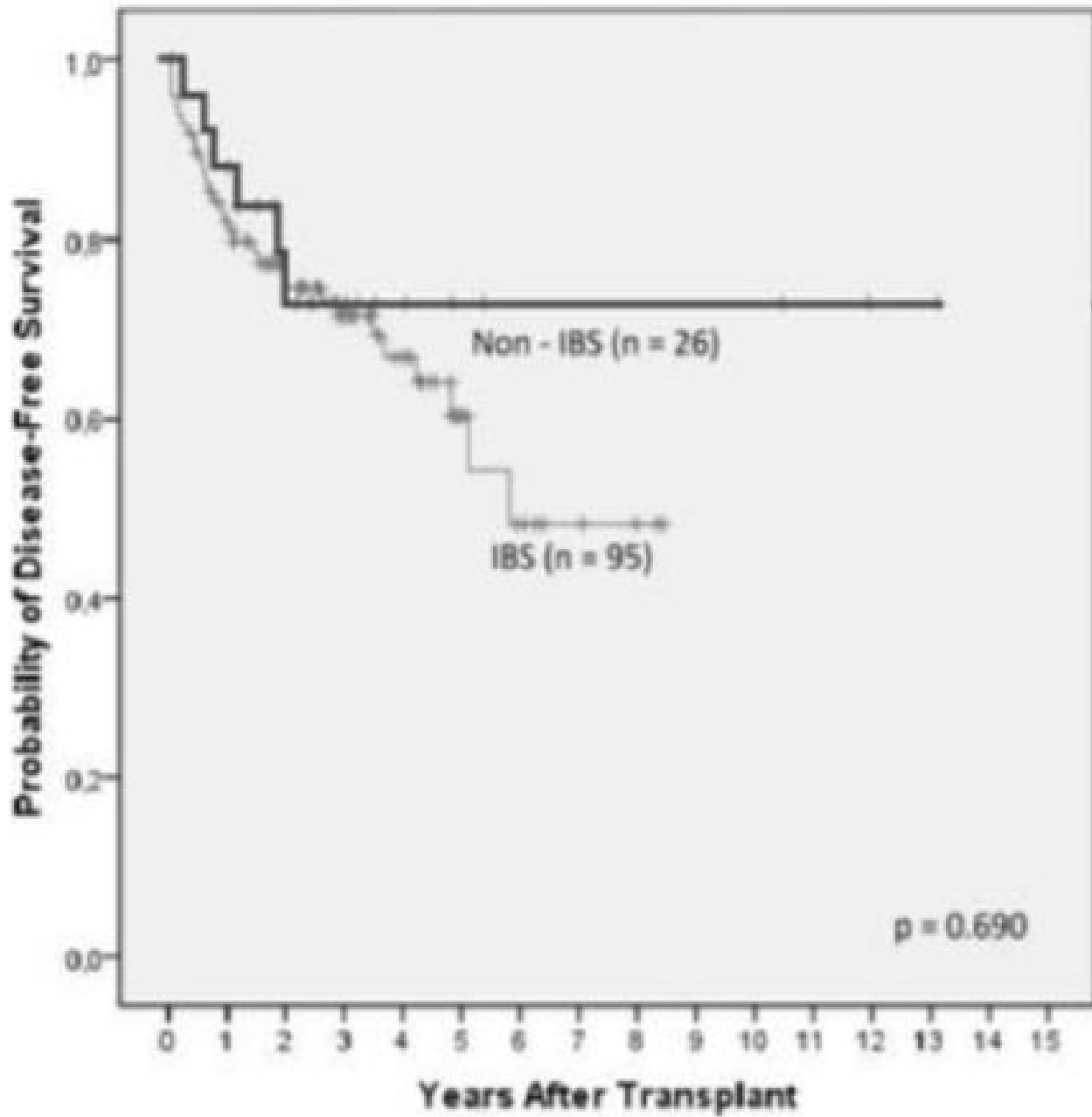


Figure 3a - Overall survival for 85 patients who were alive at the beginning of the fourth post-transplant year.

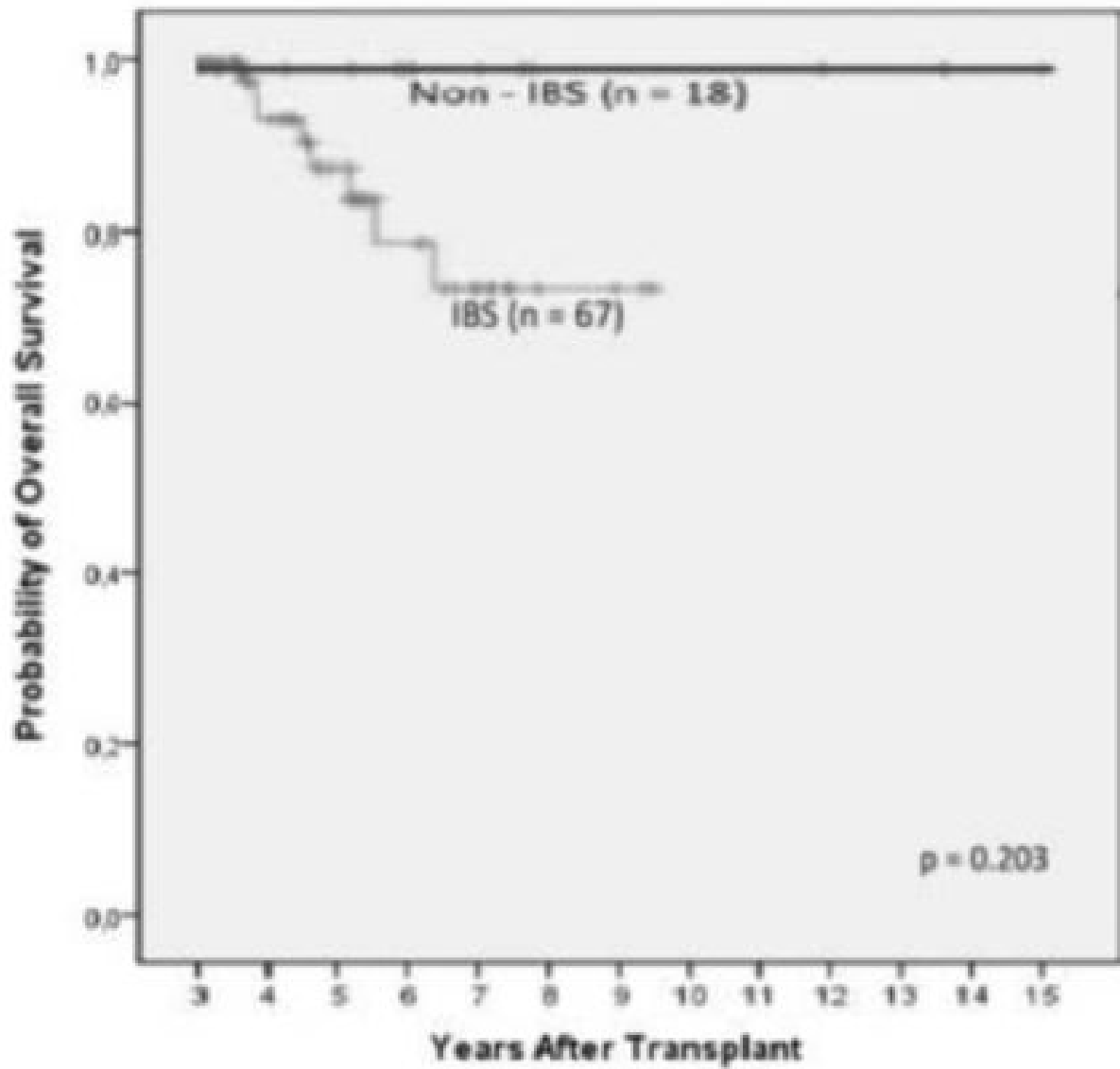
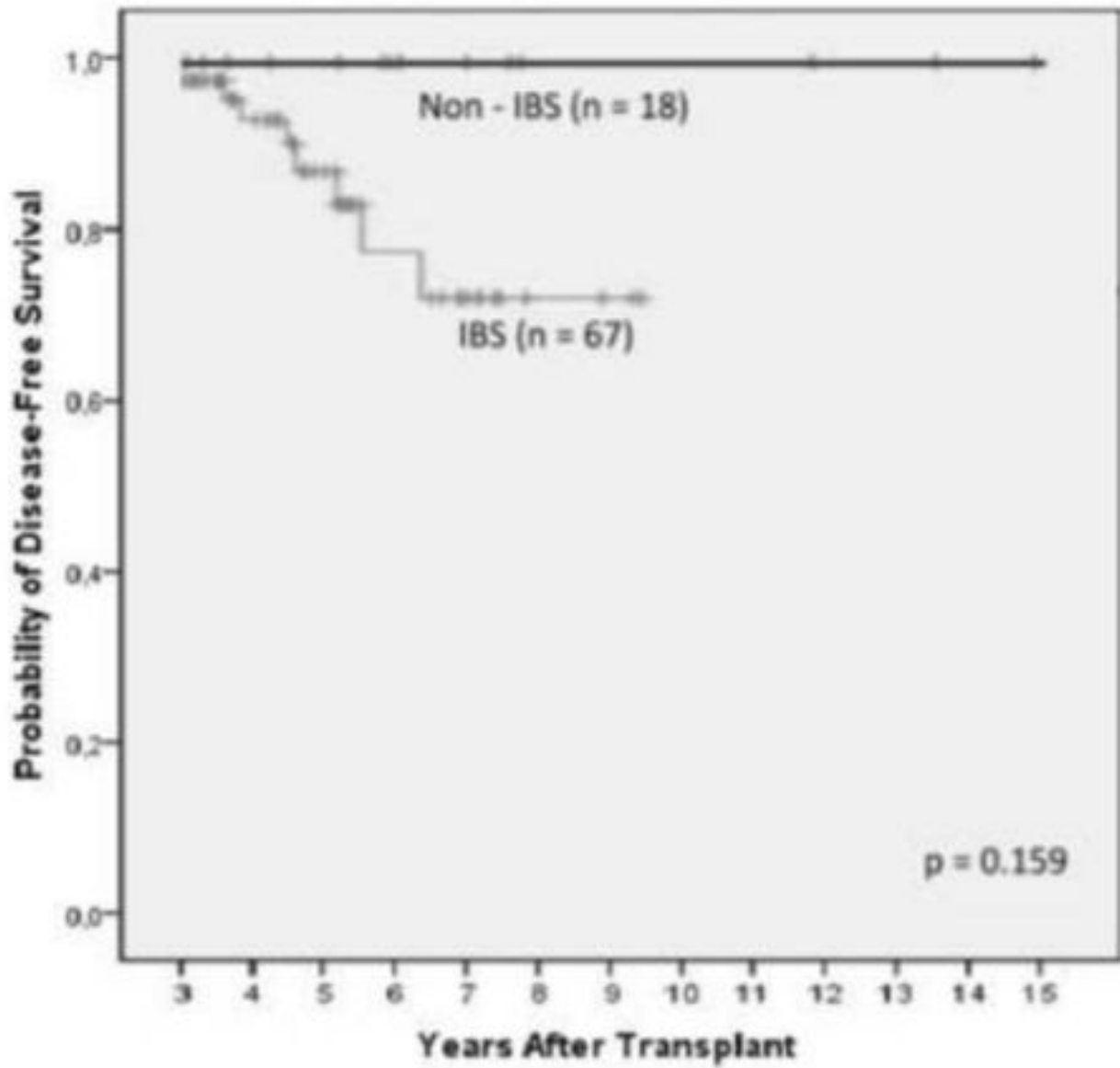
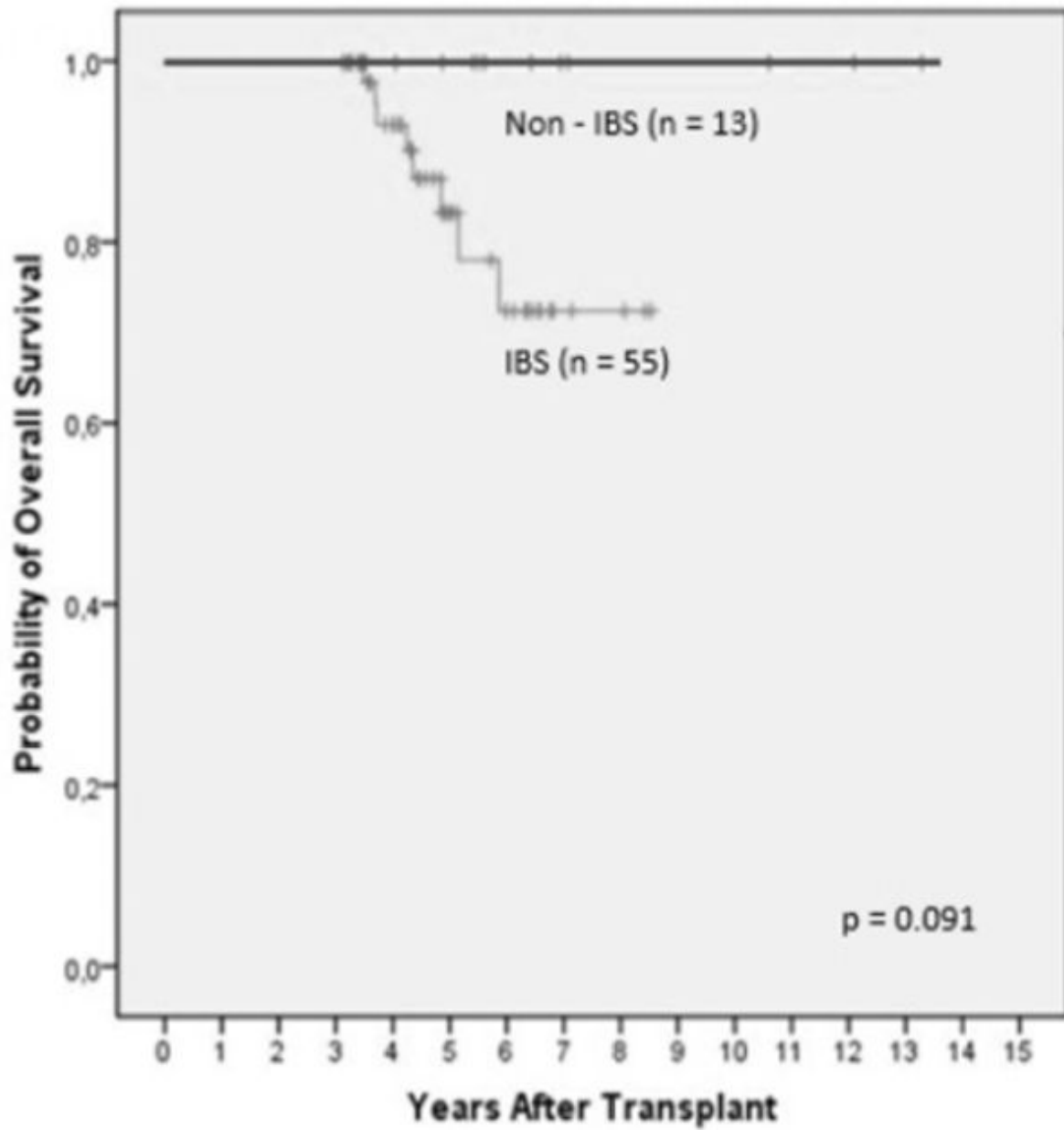


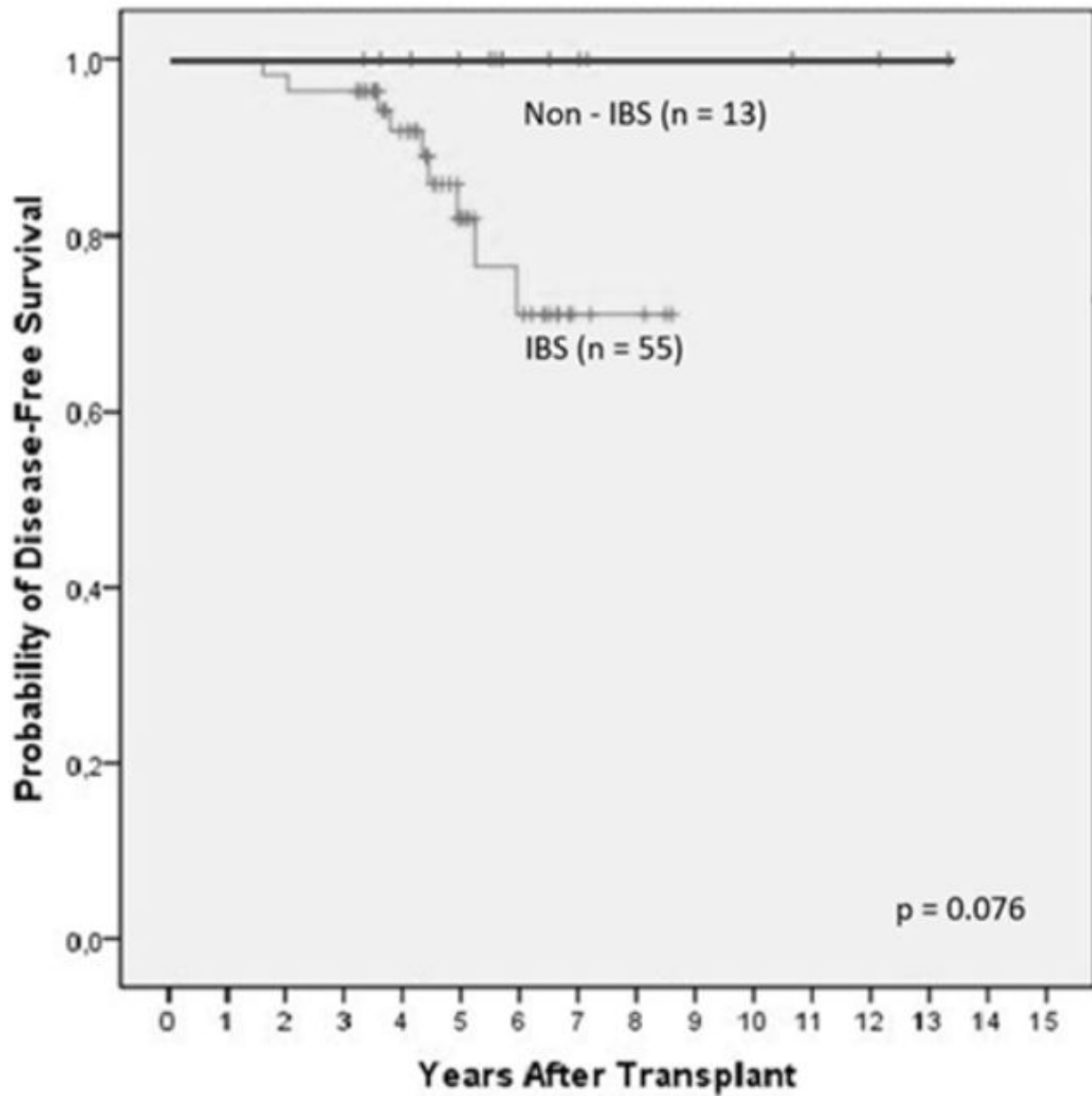
Figure 3b - Disease-free survival for 85 patients who were alive at the beginning of the fourth post-transplant year.



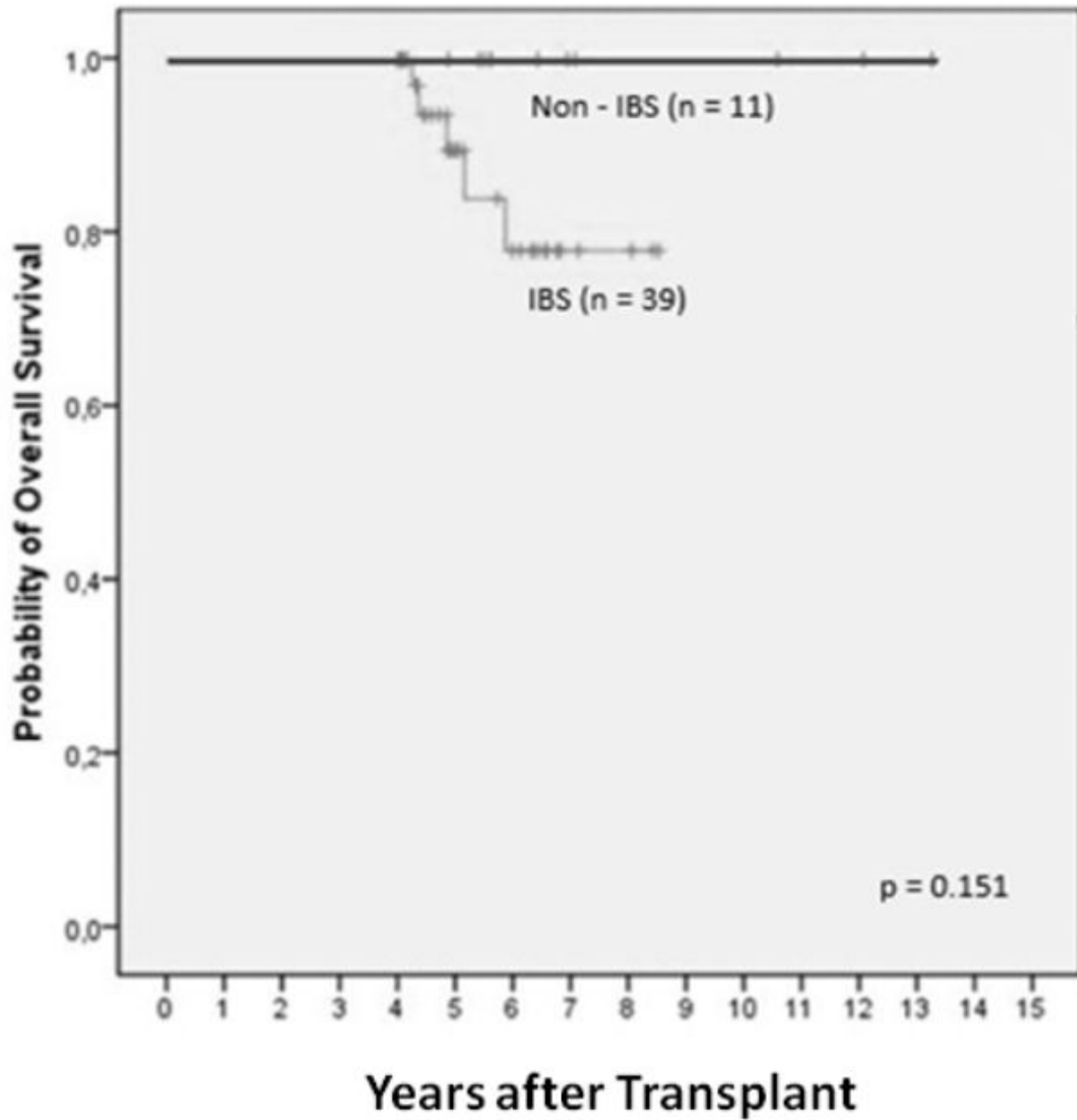
Supplementary figure 1a - Overall survival for 68 patients who were alive at the beginning of the fifth post-transplant year.



Supplementary figure 1b - Disease-free survival for 68 patients who were alive at the beginning of the fifth post-transplant year.



Supplementary figure 2a - Overall survival for 50 patients who were alive at the beginning of the sixth post-transplant year.



Supplementary figure 2b - Disease-free survival for 50 patients who were alive at the beginning of the sixth post-transplant year.

